



Assistance médicale à la procréation et cardiopathies congénitales : études en population

Karim Tararbit

► To cite this version:

Karim Tararbit. Assistance médicale à la procréation et cardiopathies congénitales : études en population. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA11T024 . tel-01124370

HAL Id: tel-01124370

<https://theses.hal.science/tel-01124370>

Submitted on 6 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE PARIS-SUD 11

ECOLE DOCTORALE 420 Santé Publique

INSERM U1153 - EPOPé

Equipe de recherche en Epidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique

DISCIPLINE : EPIDEMIOLOGIE

THESE DE DOCTORAT

soutenue le 11/06/2014

par

Karim TARARBIT

**Assistance médicale à la procréation
et cardiopathies congénitales :
études en population**

Directeur de thèse :	Babak KHOSHNOOD	DR, Paris 5
<u>Composition du jury</u>		
Président du jury :	Jean BOUYER	DR, Paris 11
Rapporteurs :	Patrice POULAIN	PU-PH, Rennes 1
	Rémy SLAMA	DR, Grenoble 1
Examineurs :	Elie AZRIA	MCU-PH, Paris 7
	Elise DE LA ROCHEBROCHARD	CR, Paris 11

Laboratoire de rattachement

INSERM U1153 (ex-U953),

Equipe de recherche en Epidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (EPOPé),

Centre de Recherche Epidémiologie et Biostatistique Sorbonne Paris Cité (CRESS),

Université Paris Descartes, Paris, France

Maternité Port Royal

53 avenue de l'Observatoire

75014 Paris

Résumé

A partir de données en population, nous avons: 1) évalué le risque de cardiopathies congénitales (CC) chez les fœtus conçus par assistance médicale à la procréation (AMP); et 2) déterminé les effets de l'AMP sur la prise en charge prénatale et le devenir périnatal des fœtus porteurs de CC. Nous avons observé que l'AMP était associée à une augmentation de 40% du risque de CC sans anomalies chromosomiques associées (OR ajusté = 1,4 IC95% 1,1-1,7). Nous avons également retrouvé qu'il existait des associations variables selon la catégorie de CC et la méthode d'AMP considérées. Nous avons observé que l'AMP était associée à une multiplication par 2,4 du risque de tétralogie de Fallot (OR ajusté = 2,4 IC95% 1,5-3,7), alors que nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative pour les trois autres CC spécifiques étudiées. Dans notre population, l'exposition à l'AMP ne semblait pas modifier le recours au diagnostic prénatal et à l'interruption médicale de grossesse chez les fœtus porteurs de CC comparés aux fœtus porteurs de CC conçus spontanément. Nous avons par ailleurs observé que le risque de prématurité des fœtus porteurs de CC conçus par AMP était environ 5 fois plus élevé que celui des fœtus porteurs de CC conçus spontanément (OR ajusté = 5,0 IC95% 2,9-8,6). En nous basant sur une méthodologie d'analyses de cheminement, nous avons retrouvé que les grossesses multiples contribuaient pour environ 20% au risque plus élevé de tétralogie de Fallot associé à l'AMP que nous avons observé. Enfin, les grossesses multiples contribuaient pour environ 2/3 du risque de prématurité associé à l'AMP chez les fœtus porteurs de CC.

Mots-clés

Assistance médicale à la procréation

Induction de l'ovulation

Fécondation in vitro

Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

Cardiopathies congénitales

Tétralogie de Fallot

Grossesses multiples

Diagnostic prénatal

Interruption médicale de grossesse

Issues périnatales

Title

Assisted reproductive techniques and congenital heart defects: population-based evaluations.

Abstract

Using population-based data, we: 1) assessed the risk of congenital heart defects (CHD) in assisted reproductive techniques (ART) conceived fetuses; and 2) evaluated the effects of ART on prenatal management and perinatal outcomes of fetuses with CHD. We observed that ART were associated with a 40% increased risk of CHD without associated chromosomal anomalies (adjusted OR = 1.4 95%CI 1.1-1.7). We also found varying associations between the different methods of ART and categories of CHD. We observed that ART were associated with 2.4-higher odds of tetralogy of Fallot (adjusted OR = 2.4 95%CI 1.5-3.7), whereas no statistically significant association was found for the three other specific CHD included. In our population, ART exposure did not seem to modify prenatal diagnosis and termination of pregnancy for fetal anomaly in fetuses with CHD compared to fetuses with CHD conceived spontaneously. The risk for premature birth in fetuses with CHD conceived following ART was 5-fold higher as compared to fetuses with CHD conceived spontaneously (adjusted OR = 5.0 95%CI 2.9-8.6). Using a path-analysis method, we found that multiple pregnancies contributed for about 20% to the higher risk of tetralogy of Fallot associated with ART that we had found. Finally, multiple pregnancies contributed for the 2/3 of the risk of premature birth associated with ART in fetuses with CHD.

Key-words

Assisted reproductive techniques

Induction of ovulation

In vitro fertilization

Intracytoplasmic sperm injection

Congenital heart defects

Tetralogy of Fallot

Multiple pregnancies

Prenatal diagnosis

Termination of pregnancy for fetal anomaly

Perinatal outcomes

Table des matières

Laboratoire de rattachement	2
Résumé	3
Mots-clés	4
Title	5
Abstract	5
Key-words	6
Valorisation scientifique	12
Articles publiés	12
Article soumis	12
Article en préparation	12
Communication invitée	13
Communications orales	13
Prix	14
Abréviations	15
Introduction	16
Cardiopathies congénitales	17
1. Embryologie et anatomie du cœur normal	17
2. Physiopathologie	21
3. Diagnostic	26
4. Classifications	29
5. Epidémiologie	36
6. Tératogénèse et facteurs de risque	41
Assistance Médicale à la Procréation	51
1. Définitions et méthodes	51
2. AMP et risque d'issues périnatales défavorables	55
3. AMP et risque de (l'ensemble des) malformations congénitales	58
4. AMP et risque de cardiopathies congénitales	61
5. Mécanismes sous-jacents aux risques associés à l'AMP	66
Problématique générale de la thèse	68
Objectifs spécifiques	70
Sources des données	71
Le Registre des malformations congénitales de Paris	71
L'étude EPICARD	72

Chapitre I : Assistance médicale à la procréation et risque de cardiopathies congénitales	74
Introduction.....	74
Objectifs.....	74
Matériels et méthodes	75
1. Source de données	75
2. Design	75
3. Variable principale à expliquer	76
4. Variable explicative principale.....	77
5. Variables d'ajustement.....	77
6. Puissance	77
7. Analyses statistiques	78
Résultats	83
1. Population d'étude	83
2. Risque de CC associé à l'AMP	89
Discussion	101
1. Comparaison à la littérature publiée.....	102
2. Limites	108
Conclusion	110
Chapitre II : Assistance médicale à la procréation et risque de quatre cardiopathies congénitales spécifiques	112
Introduction.....	112
Objectifs.....	112
Matériels et méthodes	113
1. Sources de données.....	113
2. Design	113
3. Variable principale à expliquer	114
4. Variable explicative principale.....	114
5. Variables d'ajustement.....	114
6. Puissance	115
7. Analyses statistiques	115
Résultats	122
1. Population d'étude	122
2. Risque de CC spécifique associé à l'AMP.....	126
Discussion	133

1. Comparaison à la littérature publiée.....	135
2. Limites	136
Conclusion	139
Chapitre III : Rôle des grossesses multiples dans l'association entre assistance médicale à la procréation et cardiopathies congénitales, à travers l'exemple de la tétralogie de Fallot.....	140
Introduction.....	140
Objectifs.....	141
Matériels et méthodes	141
1. Source de données	141
2. Design	141
3. Variable principale à expliquer	142
4. Variable explicative principale.....	142
5. Variables d'ajustement.....	142
6. Analyses statistiques	143
Résultats	152
1. Population d'étude.....	152
2. Risque de TOF associé à l'AMP: analyses de cheminement.....	156
Discussion	161
1. Comparaison à la littérature publiée.....	162
2. Limites	165
Conclusion	169
Chapitre IV : Effet de la conception par assistance médicale à la procréation sur le diagnostic prénatal et l'interruption médicale de grossesse des fœtus porteurs de cardiopathies congénitales	170
Introduction.....	170
Objectifs.....	175
Matériels et méthodes	175
1. Source de données	175
2. Design	175
3. Variables principales à expliquer.....	176
4. Variable explicative principale.....	176
5. Variables d'ajustement.....	176
6. Analyses statistiques	177
Résultats	178
1. Population d'étude	178
2. Probabilité de DPN et IMG	180

3. Age gestationnel de DPN et d'IMG	182
Discussion	184
1. Comparaison à la littérature publiée.....	185
2. Limites	187
Conclusion	189
Chapitre V : Risque de prématurité chez les fœtus porteurs de cardiopathie congénitale conçus par assistance médicale à la procréation	190
Introduction.....	190
Objectifs.....	191
Matériels et méthodes	191
1. Source de données	191
2. Design	191
3. Variable principale à expliquer	192
4. Variable explicative principale.....	192
5. Variables d'ajustement.....	193
6. Analyses statistiques	194
Résultats	196
1. Caractéristiques de la population d'étude	196
2. Probabilité de prématurité.....	200
3. Analyses de cheminement : effets direct et indirect (médié par les grossesses multiples)	203
Discussion	207
1. Comparaison à la littérature.....	207
2. Limites	209
Conclusion	210
Synthèse des principaux résultats	212
et discussion générale	212
Synthèse des principaux résultats	212
Limites générales de nos études	214
1. Caractéristiques des données.....	214
2. Méthodologie d'étude.....	218
3. Rôle des caractéristiques maternelles et paternelles	220
4. Considérations statistiques	222
Impacts en terme de Santé Publique	224
Perspectives.....	226

Bibliographie..... 227

Annexes 258

Valorisation scientifique

Articles publiés

Karim Tararbit; Lucile Houyel; Damien Bonnet; Catherine De Vigan; Nathalie Lelong; Francois Goffinet; Babak Khoshnood. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J* 2011 Feb;32(4):500–8.

Karim Tararbit; Nathalie Lelong ; Anne-Claire Thieulin ; Lucile Houyel; Damien Bonnet; Francois Goffinet; Babak Khoshnood. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Hum Reprod.* 2013;28(2): p. 367-74.

Karim Tararbit; Nathalie Lelong ; Lucile Houyel; Damien Bonnet; Francois Goffinet; Babak Khoshnood; On behalf of the EPICARD study group. Assessing the role of multiple pregnancies in the association between tetralogy of fallot Fallot and assisted reproductive techniques: a path-analysis approach. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:27.

Article soumis

Karim Tararbit, Nathalie Lelong, Jean-Marie Jouannic, François Goffinet, Babak Khoshnood, on behalf of the EPICARD Study Group. Is the probability of prenatal diagnosis or termination of pregnancy different for fetuses with congenital anomalies conceived following assisted reproductive techniques?: A population-based evaluation of fetuses with congenital heart defects.

Article en préparation

Karim Tararbit, Nathalie Lelong, François Goffinet, Babak Khoshnood, on behalf of the EPICARD Study Group. Premature birth associated with assisted reproductive techniques in newborns with congenital heart defects: A population-based evaluation.

Communication invitée

17^{ème} Congrès de la Fédération Française d'Etude de la Reproduction : Cardiopathies congénitales et assistance médicale à la procréation : études en population.

Communications orales

Congrès de l'Association Des Epidémiologistes de Langue Française 2010 (Marseille): « Cardiopathies congénitales et assistance médicale à la procréation : une étude en population »

Congrès de l'European Academy Pediatric Societies (Copenhague, Octobre 2010) : « Impact of assisted reproductive technologies on the risk for congenital heart defects: a registry based evaluation »

38^{ème} congrès de l'International Clearinghouse for Birth Defects Survey and Research (Genève, Septembre 2011): « Risk for specific congenital heart defects in children conceived following assisted reproductive technologies: a registry based evaluation »

41^{èmes} journées de la Société Française de Médecine Périnatale (Grenoble, Octobre 2011) : « Evaluation du risque de quatre cardiopathies congénitales associé à l'Assistance médicale à la procréation: une étude en population »

Congrès de l'European Society for Pediatric Research (Newcastle, Octobre 2011): « Risk for specific congenital heart defects in children conceived following assisted reproductive technologies: a registry based evaluation »

42^{èmes} journées de la Société Française de Médecine Périnatale (Montpellier, Octobre 2012): Rôle des grossesses gémellaires dans le risque spécifique de tétralogie de Fallot chez les enfants conçus par AMP: une approche contrefactuelle.

39^{ème} congrès de l'International Clearinghouse for Birth Defects Survey and Research (Ottawa, Octobre 2012): Disentangling the effects of assisted reproductive technologies and multiple pregnancies on the risk of tetralogy of Fallot: a path-analysis approach.

Colloque de l'Institut national de Veille Sanitaire "Registres et Politiques de Santé Publique"(Paris, Décembre 2012): «Evaluation du risque de quatre cardiopathies congénitales associé à l'Assistance médicale à la procréation: une étude en population ».

Eurocat 12th European symposium on congenital anomalies (Juin 2013, Zagreb, Croatie): Assesing the role of multiple pregnancies in the association between Tetralogy of Fallot and assisted reproductive techniques: a path- analysis approach

40 ème congrès de l'International Clearinghouse for Birth Defects Survey and Research (San José, Costa Rica, Décembre 2013) Premature birth associated with assisted reproductive techniques in newborns with congenital heart defects: A population-based evaluation.

Prix

Prix Fauvert et Aucquier 2011 décerné par le Fonds d'Etude et de Recherche du Corps Médical de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris pour l'article publié dans l'European Heart Journal.

Prix de la Société Française de Médecine Périnatale 2011 pour le travail présenté aux 41èmes journées

Abréviations

AMP : assistance médicale à la procréation
CC : cardiopathie congénitale
CIA : communication interatriale
CIV : communication interventriculaire
CoA : coarctation de l'aorte
DPN : diagnostic prénatal
DR : différence de risque
FIV : fécondation in vitro
HLHS : syndrome d'hypoplasie du cœur gauche
IA : insémination artificielle
ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïde
IMG : interruption médicale de grossesse
IO : inducteur (ou induction) de l'ovulation
IC95% : intervalle de confiance à 95%
OR : odds ratio
SA : semaine d'aménorrhée
TGA : transposition des grosses artères
TOF : tétralogie de Fallot

Introduction

Les malformations congénitales, dont les facteurs de risques et les mécanismes de survenue demeurent incomplètement connus, représentent, de manière générale, une cause majeure de morbi-mortalité périnatale, néonatale et à long terme. C'est en particulier le cas des cardiopathies congénitales, qui, de par leur fréquence et leur sévérité, représentent un groupe de malformations particulièrement important à étudier. Relativement peu de données *en population* sont disponibles concernant leurs facteurs de risque, prise en charge et devenir.

Les techniques d'assistance médicale à la procréation sont d'un recours de plus en plus fréquent en raison du recul de l'âge maternel à la première grossesse et de la baisse observée de la fertilité. Le nombre d'enfants conçus par assistance médicale à la procréation devrait ainsi continuer à croître dans les années à venir. Dans les données françaises les plus récentes [1-3], une conception par assistance médicale à la procréation a concerné près de 5% des naissances. Cette proportion est croissante au cours du temps, alors même que les risques associés à ces différentes méthodes ont été jusqu'alors incomplètement évalués, en particulier ceux de malformations congénitales spécifiques et d'issues périnatales défavorables.

Ce travail se propose, à partir de données en population, d'une part d'évaluer le risque de cardiopathies congénitales chez les fœtus conçus par assistance médicale à la procréation et d'autre part de déterminer les effets de l'assistance médicale à la procréation sur la prise en charge prénatale et le devenir périnatal des fœtus porteurs de cardiopathies congénitales. Le travail présenté s'intègre dans un projet de recherche plus large portant

d'une part sur le devenir des enfants porteurs de cardiopathies congénitales et d'autre part sur l'évaluation du risque malformatif associé à l'assistance médicale à la procréation.

Cardiopathies congénitales

Le terme « cardiopathies congénitales » (CC) désigne un groupe hétérogène de malformations, développées pendant la vie embryonnaire ou fœtale et donc présentes à la naissance, pouvant atteindre les différentes structures cardiaques et les gros vaisseaux. Les CC peuvent être isolées, associées entre elles ou être associées à des malformations d'autres organes ou des anomalies génétiques ou chromosomiques ou encore s'intégrer dans des syndromes définis. Elles sont secondaires à une anomalie prédisposante existant chez l'embryon ou le fœtus et/ou à l'exposition à un agent extérieur, environnemental.

1. Embryologie et anatomie du cœur normal

Le cœur se forme durant la période embryonnaire, à partir du début de la 3^{ème} semaine de vie intra-utérine (soit 5 semaines d'aménorrhée). A 10 semaines de vie (12 semaines d'aménorrhée, fin de la période embryonnaire), le cœur a acquis son anatomie définitive à 4 cavités (Schéma 1, page 18) [4].

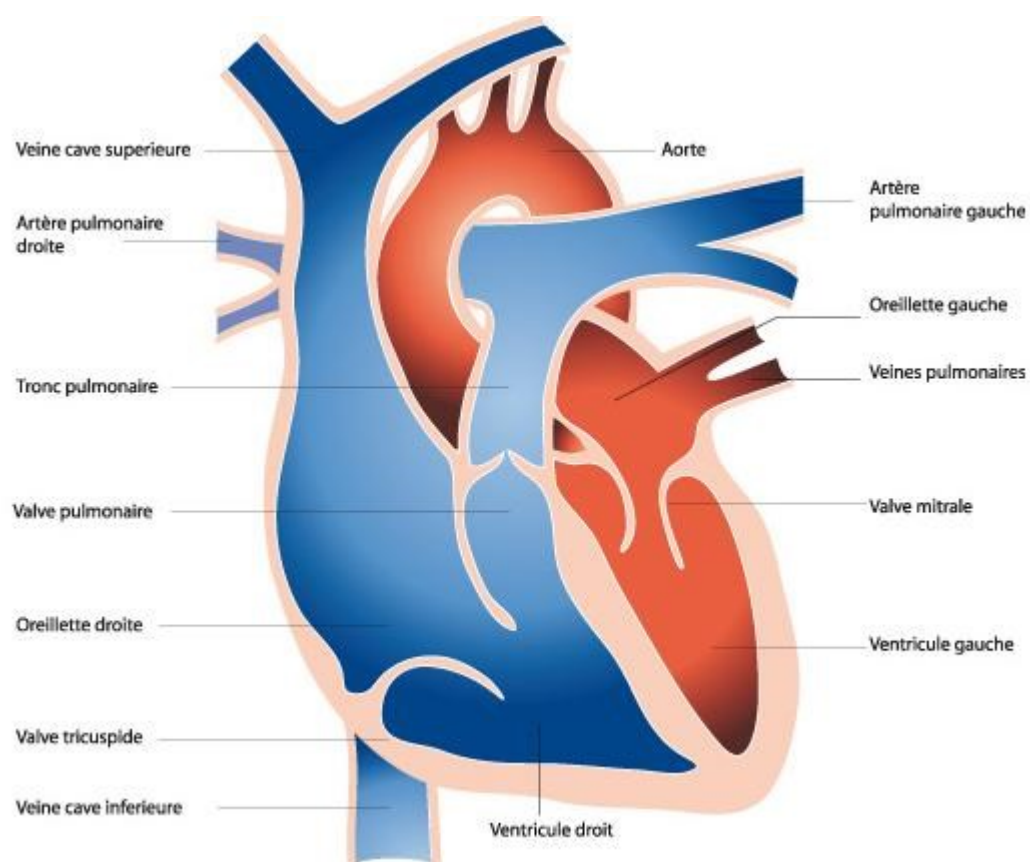


Schéma 1. Anatomie du cœur normal.

A partir des différentes structures embryonnaires primitives, des mécanismes cellulaires complexes associant migration, différenciation, apoptose sélective, réorganisation dans les 3 plans de l'espace interviennent pour permettre au cœur l'acquisition de son architecture et sa position normales [4] ; la découverte de tous ces phénomènes embryonnaires a permis une meilleure compréhension des mécanismes possibles de survenue des CC [5-13].

La morphogénèse cardiaque est un processus hautement conservé entre les espèces vertébrées. Les modèles animaux ont permis de découvrir les gènes et les facteurs de transcription impliqués dans la morphogénèse cardiaque, les différentes populations cellulaires, leurs régulations (activation ou inhibition) et leurs interactions [5, 7, 8, 10].

Le tableau 1 (page 20) présente les grandes étapes chronologiques du développement cardiaque.

Tableau 1. Grandes étapes du développement cardiaque et CC observables (d'après [4]).

Age embryonnaire	Etapes morphogénétiques	CC observables en cas d'anomalies
18 jours	croissant cardiaque	
20 jours	tube cardiaque primitif sac aortique	cardia bifida
23 jours	boucle cardiaque (looping) 1ers battements arcs aortiques 1 et 2	dextrocardie
fin de la 4ème semaine	individualisation de la voie d'éjection apparition de la veine pulmonaire droite arcs aortiques 2 et 3	
5ème semaine	élongation de la voie d'éjection formation des bourgeons endocardiques (ébauches des valves auriculoventriculaires) arcs aortiques 4 et 6 (artère pulmonaire)	atrésie tricuspide, ventricule unique
6ème semaine	développement du septum interatrial primitif début de septation de la voie d'éjection 1ères ébauches coronaires	oreillette unique
7ème semaine	wedging apparition de l'ostium secundum (foramen ovale) fermeture du foramen interatrial primitif formation des valves auriculoventriculaires	CC conotruncales, TGA canal atrioventriculaire
8ème semaine	muscularisation apparition du septum secundum delamination des valves auriculoventriculaires fin de septation cardiaque	CIV membraneuse maladie d'Ebstein
9ème semaine	connexion des artères coronaires à l'aorte	anomalies coronaires

2. Physiopathologie

Le cœur est ainsi le premier organe fonctionnel de l'embryon, des battements cardiaques sont présents dès la 4^{ème} semaine de vie. La morphogénèse cardiaque au tout début du stade embryonnaire explique la précocité de survenue des CC.

Le tableau 1 (page 20) présente des exemples de CC selon le stade du développement embryonnaire au cours duquel une "perturbation" vient interrompre le processus physiologique normal. A une CC donnée peuvent correspondre plusieurs mécanismes impliquant, entre autres, différents gènes.

Les CC peuvent comporter des altérations dans la taille (p.ex. hypoplasie ventriculaire), la forme, la position (ex. transposition des gros vaisseaux) et la fonctionnalité des différentes structures cardiaques. Sont généralement exclues de la définition de CC les anomalies de conduction, les troubles du rythme et le canal artériel persistant (chez le prématuré). Des grands syndromes malformatifs associant plusieurs CC ont été décrits, comme par exemple la tétralogie de Fallot, qui associe typiquement 4 anomalies.

Le retentissement physiopathologique se traduit, selon l'atteinte en cause, par des shunts (ex. communication inter-ventriculaire), des inversions de sens de la circulation sanguine (ex. transposition des gros vaisseaux)...

Les schémas suivants illustrent quelques-unes de ces CC parmi les plus fréquentes et/ou les plus graves en termes de morbidité.

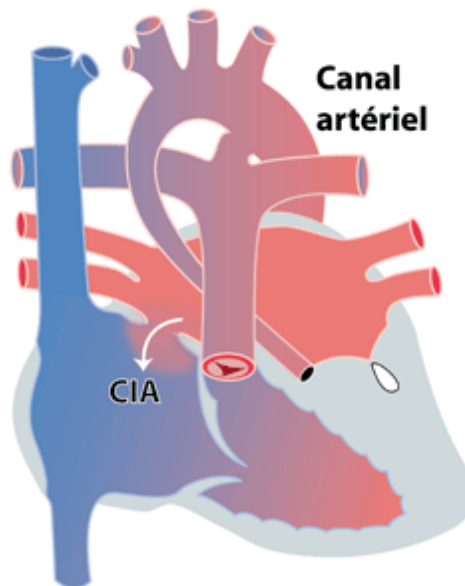


Schéma 2. Syndrome d'hypoplasie du ventricule gauche

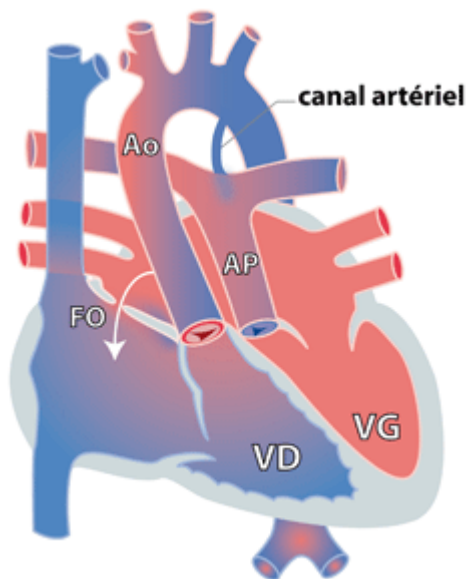


Schéma 3. Transposition des gros vaisseaux (forme complète).

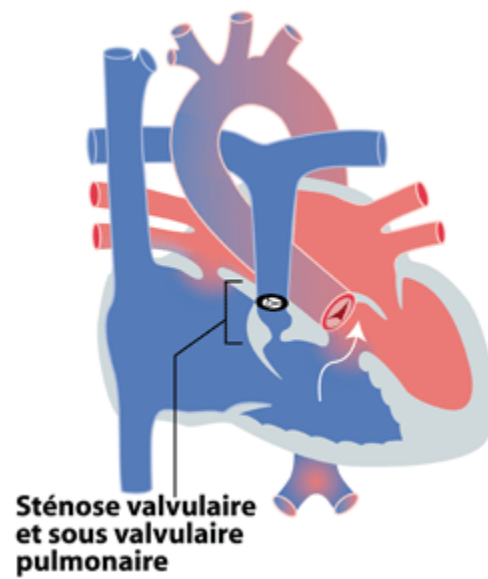


Schéma 4. Tétralogie de Fallot

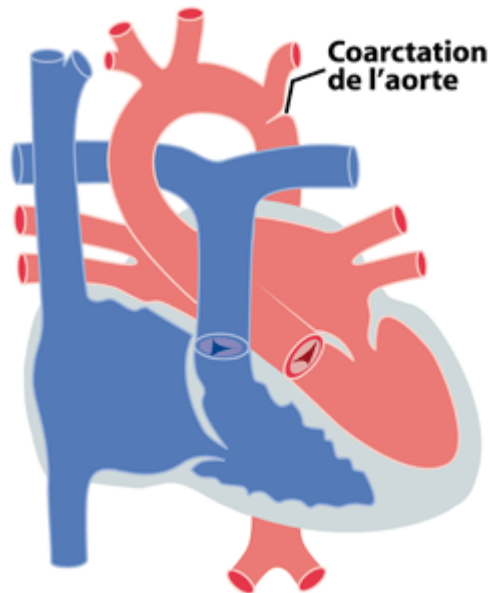


Schéma 5. Coarctation de l'aorte

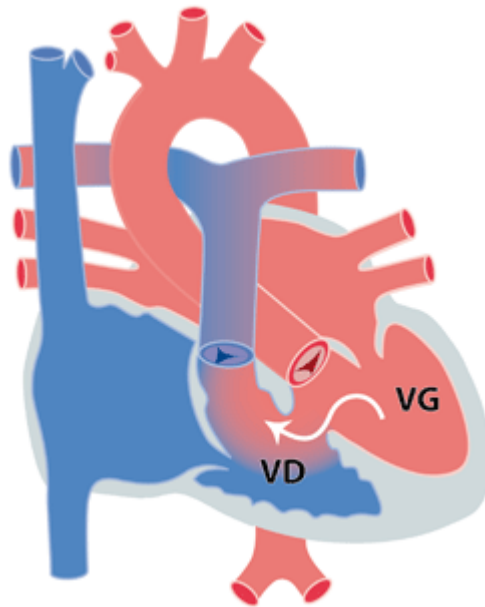


Schéma 6. Communication inter-ventriculaire.

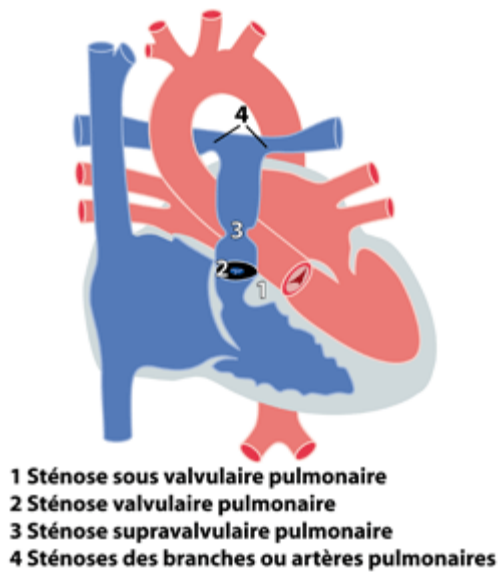


Schéma 7. Malformations de la valve pulmonaire et de la voie d'éjection droite

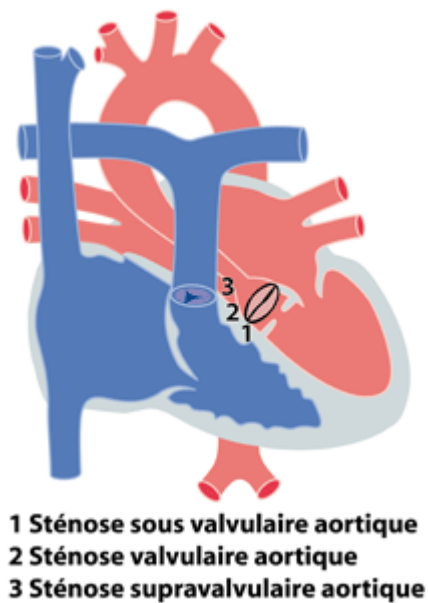


Schéma 8. Malformations de la valve aortique

Certaines CC très sévères sont incompatibles avec la poursuite du développement embryonnaire et conduisent à des fausses couches spontanées précoces (aux environs de 6 SA).

Quand deux CC (ou plus) sont associées, l'une ou plusieurs peuvent être la conséquence d'une malformation primitive : l'altération physiopathologique liée à la 1^{ère} malformation entraîne par cascade l'apparition d'une 2^{ème} malformation (ex. une hypoplasie de l'aorte peut être la conséquence d'une diminution du flux sanguin liée à une hypoplasie du ventricule gauche).

Les CC sont des malformations évolutives au cours de la vie intra-utérine et également pendant la période postnatale. Cette évolution naturelle peut se faire vers une aggravation progressive (avec ses conséquences sur le développement fœtal, sa viabilité...par

exemple : hypoplasie ventriculaire gauche, coarctation aortique [14, 15] ou parfois vers une résolution spontanée (certaines formes de communications inter-ventriculaires par exemple).

3. Diagnostic

Le diagnostic de CC peut se faire en période néonatale ou, de plus en plus fréquemment en période prénatale.

Diagnostic néonatal

Le diagnostic positif de CC chez le nouveau-né repose sur des symptômes cliniques (cyanose, souffle, choc ...) et des examens paracliniques (échocardiographie, IRM, cathétérisme...). La présence de facteurs de risque associés ou d'autres malformations (p.ex. trisomie 21) doit orienter vers la recherche d'une CC chez le nouveau-né [16].

En dehors de la présence de facteurs de risque connus de CC, qui orientent l'examen et la prise en charge du nouveau-né, la recherche d'une CC grave doit faire partie de l'examen clinique systématique de tout nouveau-né et de tout jeune nourrisson et fait l'objet de recommandations des sociétés savantes [17, 18]. Le recours aux examens complémentaires se fait alors si des anomalies de l'examen clinique sont observées. Un dépistage systématique par oxymétrie transcutanée en période néonatale a fait l'objet d'évaluations. Cette méthode d'exploration non invasive de la saturation a de bonnes caractéristiques dans le dépistage néonatal des CC graves et est coût-efficace. Un dépistage systématique par oxymétrie transcutanée en période néonatale est maintenant

recommandé aux Etats Unis [17-23].

Les formes de CC dites majeures ont le plus souvent une symptomatologie bruyante et sont en général diagnostiquées très rapidement après la naissance ou dans les premiers jours de vie (ex. hypoplasie du ventricule gauche). Elles nécessitent une prise en charge médicale et chirurgicale urgente et généralement lourde [24].

Certaines CC, dites mineures, peuvent être a- ou pauci-symptomatiques. Et en l'absence d'un dépistage systématique, un certain nombre de CC peut être de découverte fortuite ou ne se révéler qu'à l'âge adulte (ex. bicuspidie aortique).

Diagnostic prénatal

Le développement du suivi échographique de la grossesse depuis la fin des années 1970 et l'amélioration des techniques d'imagerie ont rendu le diagnostic positif de CC en période prénatale de plus en plus fréquent, précis et précoce [25-40]. Ceci est particulièrement vrai pour les CC majeures dans lesquelles les anomalies structurelles sont importantes et clairement définies.

La présence d'autres anomalies que cardiaques est associée à un diagnostic prénatal plus fréquent [40, 41]. En France, en région parisienne, 40 à 50% de l'ensemble des CC sont diagnostiquées en prénatal ; avec de fortes variations selon le type de CC puisque 90% des hypoplasies du ventricule gauche sont diagnostiquées en prénatal [37, 38].

Si l'exploration de la morphologie fœtale est recommandée au cours du 2^{ème} trimestre (vers

20-22 SA), l'échocardiographie peut dépister et diagnostiquer certaines CC dès le début de la période fœtale (soit à partir de 12 SA) [31, 33, 39]. Une évaluation précoce du cœur fœtal (autour de 12-14 SA) a montré de bonnes caractéristiques avec une sensibilité de 85,5% et une spécificité de 100% [42].

Un examen précoce du cœur fœtal peut alors se faire devant l'existence de facteurs de risque connus (dépistage ciblé dans une population à risque ; par ex. exposition de l'embryon à un facteur connu pour être associé au risque de survenue d'une CC), devant la découverte de signes d'appel (mesure anormale de l'épaisseur de la clarté nucale [39, 43-45]; anomalies chromosomiques/génétiques ; malformations d'autres organes [40, 41]).

Le diagnostic prénatal de CC a montré des effets variables sur la morbidité et la mortalité selon le type de CC [26-29, 37, 38, 46-62]. La connaissance de l'existence d'une CC permet aussi de guider la prise en charge de la grossesse (poursuite vs. interruption médicale, transfert in utero), de l'accouchement (déclenchement, voie basse vs. césarienne, à terme ou prématurément) et de la période néonatale [26, 59, 60, 63, 64], avec un objectif de prévention secondaire [65].

Le diagnostic prénatal concerne le plus souvent les CC les plus graves ou les formes les plus graves d'une CC donnée [55, 62] ou des CC plus fréquemment associées à d'autres anomalies [40, 41]. Le diagnostic prénatal a été associé à des issues périnatales péjoratives [58] ; cependant le diagnostic prénatal des formes les plus sévères expose à un risque de biais de diagnostic dans l'évaluation des issues périnatales puisque ces formes sévères sont aussi celles associées aux issues les plus péjoratives. Mais le diagnostic prénatal a également été associé, au contraire, à des issues plus favorables [50, 51, 55, 62]. Par

exemple pour la transposition des gros vaisseaux, plusieurs études ont montré l'effet bénéfique d'un diagnostic prénatal sur la morbi-mortalité périnatale et sur la rapidité de prise en charge du nouveau-né [29, 37, 46, 47, 59]. Pour l'hypoplasie du ventricule gauche, les études mettent en évidence un effet bénéfique du diagnostic prénatal sur le score clinique et le conditionnement pré-opératoire mais pas sur la survie précoce [48, 53, 57, 61]. Les effets à long-terme sur la santé de l'enfant restent discordants [46, 51].

Ces études sont généralement basées sur des séries hospitalières avec de petits effectifs de cas et des taux de diagnostic prénatal très variables.

Enfin, le diagnostic prénatal d'une CC, lorsqu'il conduit à une décision d'interruption de grossesse, peut également modifier l'épidémiologie des CC chez les nés vivants [66].

Le diagnostic prénatal des CC et ses effets seront développés et discutés au Chapitre IV.

4. Classifications

La définition des malformations incluses sous le terme de CC est variable selon les pays, les systèmes de surveillance et d'enregistrement et les classifications [67], ce qui peut avoir des conséquences notables dans l'estimation de la prévalence ou du risque associé à certains facteurs.

La classification des CC est particulièrement complexe en raison même de leur diversité. Il est cependant indispensable pour les études épidémiologiques, en particulier pour les

études étiologiques, de pouvoir disposer de regroupements de CC qui, à la fois, assurent une logique anatomique et mécanistique / développementale et permettent de mener des analyses valides sur le plan statistique [68-71]. Les classifications doivent aussi permettre d'améliorer la qualité des données de surveillance et d'enregistrement des CC [71].

Différentes classifications des CC ont été proposées basées sur des critères anatomiques/phénotypiques ou nosologiques (Classification Internationale des Maladies, International Pediatric and Congenital Cardiac Code, Anatomic and Clinical Classification of Congenital Heart Disease...), des critères pathogéniques [72] ou physiopathologiques [73].

Développée par l'Organisation Mondiale de la Santé, la Classification Internationale des Maladies, actuellement dans sa 10^{ème} édition (CIM-10), est fréquemment utilisée, en particulier pour le codage des bases administratives. Dans la CIM-10, le chapitre 17 « Malformations congénitales et anomalies chromosomiques » inclut les malformations congénitales de l'appareil circulatoire sous les codes Q20 à Q28 (tableau 2, pages 31-33). Les CC y sont classées selon l'atteinte anatomique en cause. Pratique à utiliser, cette classification comporte cependant des erreurs, des doublons et des inexactitudes qui la rendent peu précise [70, 74]. Elle est également trop simplificatrice pour rendre compte de la complexité des CC dans leurs aspects cliniques et physiopathologiques et ne tient pas compte des progrès dans la compréhension des mécanismes embryonnaires de la morphogénèse cardiaque.

Tableau 2. Liste des codes CIM10 des Malformations congénitales de l'appareil circulatoire (Q20-Q28)

<p>Q20 Malformations congénitales des cavités et des orifices cardiaques A l'exclusion de : dextrocardie avec situs inversus (Q89.3), disposition auriculaire en miroir avec situs inversus (Q89.3) Q20.0 Tronc artériel commun Persistance du canal artériel Q20.1 Ventricule droit à double issue Syndrome de Taussig-Bing Q20.2 Ventricule gauche à double issue Q20.3 Communication ventriculo-auriculaire discordante Dextroposition de l'aorte Transposition des gros vaisseaux (complète) Q20.4 Ventricule à double issue Coeur triloculaire biauriculaire Ventricule : . commun . unique Q20.5 Communication auriculo-ventriculaire discordante Inversion ventriculaire Transposition : . corrigée . gauche Q20.6 Isomérie des auricules cardiaques Isomérie des auricules cardiaques avec asplénie ou polysplénie Q20.8 Autres malformations congénitales des cavités et des orifices cardiaques Q20.9 Malformation congénitale des cavités et des orifices cardiaques, sans précision Q21 Malformations congénitales des cloisons cardiaques A l'exclusion de : anomalie du septum cardiaque, acquise (I51.0) Q21.0 Communication interventriculaire Q21.1 Communication interauriculaire Malformation du sinus : . coronaire . veineux Perméabilité ou persistance de : . foramen ovale . ostium secundum (type II) Q21.2 Communication auriculo-ventriculaire Canal auriculo-ventriculaire commun Malformation des replis endocardiques Persistance de l'ostium primum (type I) Q21.3 Tétralogie de Fallot Communication interventriculaire avec sténose ou atrésie pulmonaire, dextroposition de l'aorte et hypertrophie du ventricule droit. Q21.4 Communication aorto-pulmonaire Fistule aorto-pulmonaire Malformation du septum aortique</p>	<p>Q21.8 Autres malformations congénitales des cloisons cardiaques Pentalogie de Fallot Syndrome d'Eisenmenger Q21.9 Malformation congénitale d'une cloison cardiaque, sans précision Communication (cardiaque) SAI Q22 Malformations congénitales de la valve pulmonaire et de la valvule tricuspide Q22.0 Atrésie de la valve pulmonaire Q22.1 Sténose congénitale de la valve pulmonaire Q22.2 Insuffisance congénitale de la valve pulmonaire Reflux congénital au niveau de la valve pulmonaire Q22.3 Autres malformations congénitales de la valve pulmonaire Malformation congénitale de la valve pulmonaire SAI Q22.4 Sténose congénitale de la valvule tricuspide Atrésie de la valvule tricuspide Q22.5 Maladie d'Ebstein Q22.6 Hypoplasie du coeur droit Q22.8 Autres malformations congénitales de la valvule tricuspide Q22.9 Malformation congénitale de la valvule tricuspide, sans précision Q23 Malformations congénitales des valvules aortique et mitrale Q23.0 Sténose congénitale de la valvule aortique Atrésie aortique congénitale Sténose aortique congénitale A l'exclusion de : au cours d'hypoplasie du coeur gauche (Q23.4) sténose sous-aortique congénitale (Q24.4) Q23.1 Insuffisance congénitale de la valvule aortique Insuffisance aortique congénitale Valvule aortique bicuspide Q23.2 Sténose mitrale congénitale Atrésie mitrale congénitale Q23.3 Insuffisance mitrale congénitale Q23.4 Hypoplasie du coeur gauche Atrésie ou hypoplasie marquée de l'orifice ou de la valvule aortique, associée à une hypoplasie de l'aorte ascendante et à un défaut de développement du ventricule gauche (avec sténose ou atrésie de la valvule mitrale). Q23.8 Autres malformations congénitales des valvules aortique et mitrale</p>
--	---

Q23.9 Malformation congénitale des valvules aortique et mitrale, sans précision
Q24 Autres malformations congénitales cardiaques
A l'exclusion de : fibroélastose endocardique (I42.4)
Q24.0 Dextrocardie
A l'exclusion de : dextrocardie avec situs inversus (Q89.3)
disposition auriculaire en miroir avec situs inversus (Q89.3)
isomérisme des auricules cardiaques (avec asplénie ou polysplénie) (Q20.6)
Q24.1 Lévo-cardie
Q24.2 Coeur triatrial
Q24.3 Sténose de l'infundibulum pulmonaire
Q24.4 Sténose sous-aortique congénitale
Q24.5 Malformation des vaisseaux coronaires
Anévrisme congénital coronaire (artère)
Q24.6 Bloc congénital du coeur
Q24.8 Autres malformations cardiaques congénitales précisées
Diverticule congénital du ventricule gauche
Malformation congénitale du :
. myocarde
. péricarde
Malposition du coeur
Syndrome de Uhl
Q24.9 Malformation cardiaque congénitale, sans précision
Anomalie cardiaque congénitale SAI
Cardiopathie congénitale SAI
Q25 Malformations congénitales des gros vaisseaux
Q25.0 Perméabilité du canal artériel
Perméabilité du canal de Botall
Persistance du canal artériel
Q25.1 Coarctation de l'aorte
Coarctation de l'isthme aortique (avant le canal) (après le canal)
Q25.2 Atrésie de l'aorte
Q25.3 Sténose de l'aorte
Sténose aortique supra-valvulaire
A l'exclusion de : sténose aortique congénitale (Q23.0)
Q25.4 Autres malformations congénitales de l'aorte
Absence de l'aorte
Anévrisme congénital de l'aorte
Dilatation congénitale de l'aorte
Aplasie de l'aorte
Anévrisme du sinus de Valsalva (rompu)
Double arc aortique [anneau vasculaire de l'aorte]
Hypoplasie de l'aorte
Persistance de :
. arc aortique droit
. convolution de l'arc aortique
A l'exclusion de : hypoplasie aortique

associée à une hypoplasie du coeur gauche (Q23.4)
Q25.5 Atrésie de l'artère pulmonaire
Q25.6 Sténose de l'artère pulmonaire
Q25.7 Autres malformations congénitales de l'artère pulmonaire
Agénésie de l'artère pulmonaire
Anévrisme congénital de l'artère pulmonaire
Anomalie de l'artère pulmonaire
Hypoplasie de l'artère pulmonaire
Anévrisme pulmonaire artério-veineux
Artère pulmonaire aberrante
Q25.8 Autres malformations congénitales des gros vaisseaux
Q25.9 Malformation congénitale des gros vaisseaux, sans précision
Q26 Malformations congénitales des grandes veines
Q26.0 Sténose congénitale de la veine cave
Sténose congénitale de la veine cave (inférieure) (supérieure)
Q26.1 Persistance de la veine cave supérieure gauche
Q26.2 Retour veineux pulmonaire anormal total
Q26.3 Retour veineux pulmonaire anormal partiel
Q26.4 Retour veineux pulmonaire anormal, sans précision
Q26.5 Retour veineux portal anormal
Q26.6 Fistule entre la veine porte et l'artère hépatique
Q26.8 Autres malformations congénitales des grandes veines
Absence de veine cave (inférieure) (supérieure)
Continuation de la veine cave inférieure dans la veine azygos
Persistance de la veine cardinale postérieure gauche
Syndrome du cimeterre
Q26.9 Malformation congénitale d'une grande veine, sans précision
Anomalie de la veine cave (inférieure) (supérieure) SAI
Q27 Autres malformations congénitales de l'appareil circulatoire périphérique
A l'exclusion de : anévrisme congénital de la rétine (Q14.1)
anomalies de :
. artère pulmonaire (Q25.5-Q25.7)
. vaisseaux cérébraux et précérébraux (Q28.0-Q28.3)
. vaisseaux coronaires (Q24.5)
hémangiome et lymphangiome (D18.-)
Q27.0 Absence congénitale et hypoplasie de l'artère ombilicale
Artère ombilicale unique
Q27.1 Sténose congénitale de l'artère rénale

Q27.2 Autres malformations congénitales de l'artère rénale

Artères rénales multiples

Malformation congénitale de l'artère rénale SAI

Q27.3 Malformation artérioveineuse périphérique

Anévrisme artério-veineux

A l'exclusion de : anévrisme artério-veineux acquis (I77.0)

Q27.4 Phlébectasie congénitale

Q27.8 Autres malformations congénitales précisées de l'appareil circulatoire périphérique

Absence d'une artère ou d'une veine NCA

Atrésie d'une artère ou d'une veine NCA

Anévrisme (périphérique) congénital

Rétrécissement artériel congénital

Varice congénitale

Artère sous-clavière aberrante

Q27.9 Malformation congénitale de l'appareil circulatoire périphérique, sans précision

Anomalie artérielle ou veineuse SAI

Q28 Autres malformations congénitales de l'appareil circulatoire

A l'exclusion de : anévrisme congénital:

. SAI (Q27.8)

. coronaire (Q24.5)

. périphérique (Q27.8)

. pulmonaire (Q25.7)

. rétinien (Q14.1)

rupture de malformation (de) :

. cérébrale (artérioveineuse) (I60.8)

. vaisseaux précérébraux (I72.-)

Q28.0 Malformation artérioveineuse des vaisseaux précérébraux

Anévrisme artério-veineux précérébral congénital (non rompu)

Q28.1 Autres malformations des vaisseaux précérébraux

Anévrisme précérébral congénital (non rompu)

Malformation congénitale des vaisseaux précérébraux SAI

Q28.2 Malformation artérioveineuse des vaisseaux cérébraux

Anévrisme artério-veineux cérébral congénital (non rompu) Malformation artérioveineuse du cerveau SAI

Q28.3 Autres malformations des vaisseaux cérébraux

Anévrisme cérébral congénital (non rompu)

Malformation congénitale des vaisseaux cérébraux SAI

Q28.8 Autres malformations congénitales précisées de l'appareil circulatoire

Anévrisme congénital, localisation précisée NCA

Q28.9 Malformation congénitale de l'appareil circulatoire, sans précision

Le développement dans les années 2000 de l'International Pediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC) a eu pour objectif d'harmoniser sous une même nomenclature plusieurs classifications existantes (CIM, International Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database, European Paediatric Cardiac Code of the Association for European Paediatric Cardiology, Canadian Congenital Heart Disease Codes...) et d'unifier les stratégies diagnostiques [69, 75]. La liste de l'IPCCC comporte plus de 10 000 codes décrivant de manière exhaustive chaque malformation connue (et ses variantes possibles), ce qui la rend très précise mais difficile à manier.

Plus récemment, une classification basée sur des critères anatomiques et cliniques (ACC-CHD) a été développée [70] avec pour objectif de proposer un instrument plus simple à manier que l'IPCCC, mais qui reste cependant précis et exhaustif, pouvant servir aux cliniciens et aux chercheurs. Basée sur les codes de l'IPCCC, elle classe les CC en 10 catégories principales et 23 sous-catégories (Tableau 3, page 35). La stratégie de classification a fait appel à des critères anatomiques, diagnostiques et thérapeutiques.

La méthodologie de classification des CC utilisée dans ce travail de thèse sera détaillée au Chapitre I.

Tableau 3. Classification ACC-CHD (d'après [70]).

catégories de CC		sous-catégories de CC
1	hétérotaxie, isomérisme, arrangements en miroir	
2	anomalies du retour veineux	anomalies du retour veineux systémique anomalies des connexions veineuses pulmonaires
3	anomalies des oreillettes et communications interatriales	cœur triatrial communications interatriales juxtaposition des appendices atriaux
4	anomalies des jonctions et des valves atrioventriculaires	anomalies de la valve tricuspide anomalies de la valve mitrale communications atrioventriculaires
5	anomalies complexes des jonctions atrioventriculaires	
6	cœur fonctionnellement univentriculaire	ventricule à double entrée absence de connexion atrioventriculaire hypoplasie ventriculaire gauche hypoplasie ventriculaire droite
7	communications interventriculaires	
8	anomalies des voies d'éjection (connexions ventriculo-artérielles)	transposition des gros vaisseaux autres anomalies de connexions atrioventriculaires tétralogie de Fallot et variantes anomalies des troncs artériels intrapéricardiques anomalies de la voie d'éjection gauche et de la valve aortique anomalies de la voie d'éjection droite et de la valve pulmonaire
9	anomalies des troncs artériels extrapéricardiques	canal artériel persistant coarctation de l'aorte interruption de l'arche aortique anomalies des arcs aortiques anomalies de l'artère pulmonaire et de ses branches
10	anomalies congénitales des artères coronaires	

5. Epidémiologie

Pour étudier les CC, que ce soit leur épidémiologie descriptive et/ou leurs facteurs de risque ou pronostiques, les données disponibles proviennent de centres (hospitaliers) spécialisés, de cohortes hospitalières ou en population et de registres de malformations [76, 77].

Prévalence

Pour estimer la prévalence des CC, il est nécessaire d'inclure tous les cas enregistrables, c'est à dire les CC diagnostiquées chez les nouveau-nés vivants mais aussi les CC ayant conduit à une mort fœtale ou à une interruption de grossesse. Cependant, certains cas de CC peuvent échapper au diagnostic: les fausses-couches spontanées précoces, les morts fœtales ou les interruptions de grossesse dues à une autre cause qu'une CC ne bénéficiant pas d'un examen anatomopathologique pour éliminer la présence d'une CC. L'enregistrement des cas nés vivants va aussi dépendre de la durée d'inclusion dans le système de surveillance concerné: certains enregistrent les cas jusqu'à la sortie de maternité (ou 1 semaine de vie), d'autres étendent leur surveillance jusqu'à 1 an de vie, voire jusqu'à l'adolescence. Si la majorité des CC est diagnostiquée en prénatal ou pendant la période néonatale précoce (de 0 à 7 jours de vie), un nombre non négligeable de cas, même sévères, peut échapper et être de découverte plus tardive [38, 78, 79].

A partir de données en population, la prévalence de l'ensemble des CC dans les pays développés est estimée en moyenne entre 8 à 9 / 1000 naissances (nés-vivants, mort-nés de plus de 20 SA et IMG après diagnostic prénatal d'une CC quel que soit le terme), ce qui en fait les plus fréquentes des malformations congénitales [38, 80-82]. Il existe cependant une grande variabilité selon les pays, qui peut refléter une variation vraie de la prévalence

mais aussi des différences méthodologiques entre sources de données (portant sur le diagnostic et la confirmation des cas, les périodes d'enregistrement, les politiques de dépistage pré- et néonatal...[83]) ou des caractéristiques de la population (p.ex. femmes plus âgées).

La prévalence des CC sans anomalies chromosomiques associées est estimée à 7/1000 naissances et celle des CC isolées (i.e. les CC sans anomalies chromosomiques ni anomalies d'autres organes) à 5,7/1000 naissances en Europe [80].

Les anomalies des septa cardiaques (communications inter-ventriculaires et communications inter-atriales) sont les formes de CC les plus fréquentes, avec une prévalence d'environ 5/1000 naissances dans leurs formes sans anomalies chromosomiques associées.

Viennent ensuite la sténose de la valve pulmonaire (0,40/1000 naissances), la transposition des gros vaisseaux (0,35/1000 naissances), la coarctation aortique (0,34/1000 naissances), la tétralogie de Fallot (0,28/1000 naissances) et l'hypoplasie du ventricule gauche (0,26/1000 naissances).

A Paris (à partir des données de l'étude EPICARD, cf. « Sources de données » pour une présentation détaillée), la prévalence totale est estimée à 9/1000 naissances [38].

Outre les variations géographiques, il existe des variations ethniques dans la prévalence des CC [84-86], qui pourraient être liées à des variations dans l'accès aux soins, la prise en

charge des nouveau-nés. Le rôle des facteurs socio-démographiques sera développé au paragraphe 6 "Tératogénèse et facteurs de risque".

Des variations temporelles existent aussi. Une phase d'augmentation de la prévalence a été observée de manière générale jusque dans les années 2000 [81, 83-85, 87, 88]). Une stabilisation [83, 87] voire diminution est à présent observée que ce soit en Amérique du Nord (Canada) ou en Europe [89]. L'explication en est probablement multifactorielle, pouvant provenir à la fois d'une diminution de l'exposition à des facteurs de risque, d'une meilleure prise en charge des femmes à risque ou encore de l'implémentation d'une politique publique de prévention.

Mortalité

Malgré l'amélioration de leur prise en charge, les CC demeurent la première cause de mortalité infantile par malformations.

Leur pronostic est lié à la sévérité, à la précocité de la prise en charge et aux comorbidités (prématurité, petit poids). Les CC sévères ayant échappé à un diagnostic lors du séjour en maternité ou de l'examen à 8 jours de vie sont associées à une morbi-mortalité plus importante [78],[79].

En Europe, la mortalité dans la 1ère semaine de vie concerne 2,7% des nouveau-nés vivants ayant une CC, soit 0,17/1000 naissances. Au cours de la 1ère année de vie, la mortalité des nouveau-nés vivants ayant survécu à la 1ère semaine est d'environ 6%, soit 0,4/1000 naissances [80].

Les morts fœtales après 20 semaines de gestation concernent 0,09/1000 de l'ensemble des naissances. Les interruptions médicales de grossesse concernent 0,39/1000 de l'ensemble des naissances. De grandes variations existent selon le type de CC et le pays, reflétant les différences de sévérité des CC et les différences de prise en charge selon les pays [81].

Dans les données parisiennes [38], la mortalité concerne 8,5% des cas de CC isolées excluant les communications interventriculaires, avec des variations selon le type de CC. Une mort fœtale est observée dans 1,8% des cas et 16,2% des cas conduisent à une interruption médicale de grossesse.

On observe une tendance à une diminution de la mortalité néonatale [37, 38, 81, 90, 91] liée à une amélioration de la prise en charge néonatale, mais qui peut aussi être liée à l'augmentation du recours à l'interruption médicale de grossesse qui "élimine" les cas les plus sévères [81]. Environ la moitié de la mortalité due aux CC se situe pendant l'enfance [91]; parmi les survivants après une année, les 3/4 décèdent à l'âge adulte.

La mortalité est également associée aux caractéristiques sociodémographiques [92]. Ainsi aux Etats-Unis, si la mortalité diminue dans toutes les populations, elle demeure plus élevée chez les Afro-américains [90, 91, 93].

Morbidité

Les CC les plus sévères nécessitent une prise en charge néonatale médico-chirurgicale spécialisée et précoce, souvent lourde, et pouvant comporter des interventions itératives. Un traitement palliatif peut être proposé pour les CC pour lesquelles il n'existe pas à ce jour de traitement curatif (p.ex. hypoplasie du ventricule gauche).

Les formes pauci- ou asymptomatiques peuvent ne faire l'objet que d'une surveillance clinique et échographique (ex. la majorité des CIV).

La morbidité néonatale est liée aux effets de la CC elle-même, principalement ses conséquences hémodynamiques, mais également à ceux de la prématurité [94-98] et/ou de l'hypotrophie [99-101] qui peuvent lui être associées. La morbidité peut également être majorée par la présence de malformations associées. Elle peut aussi être iatrogène (ex. stress inflammatoire lié à une CEC, majoration des troubles hémodynamiques et de l'hypoxémie, hypoperfusion cérébrale... [24]). Il a également été montré que les nouveau-nés porteurs de CC présentaient des lésions cérébrales (pouvant être liées aux anomalies hémodynamiques, qui existent dès la vie fœtale) [102-104], pré-existantes à toute intervention chirurgicale.

Des retards des acquisitions psychomotrices sont retrouvées très précocément chez les enfants porteurs d'une CC sévère ou d'une CC associée à d'autres anomalies [105]. L'amélioration de la survie des nouveau-nés et des enfants conduit à une augmentation du nombre d'adultes porteurs de cardiopathies congénitales qui doivent également faire l'objet d'une prise en charge spécifique [106].

L'impact en terme de Santé Publique des CC est liée à leur fréquence, leur lourde morbidité et les améliorations de la prise en charge qui conduisent à une amélioration de la survie et représentent un coût économique et sociétal important.

6. Tératogénèse et facteurs de risque

Un agent tératogène est un facteur susceptible de générer une ou des malformations (en général un spectre limité de malformations), en interférant avec le processus physiologique normal. Il peut être constitutif de l'embryon et non modifiable (ex. une anomalie génétique), ou extérieur à lui et (potentiellement) modifiable (agent environnemental).

Les mécanismes d'action des agents tératogènes sont incomplètement élucidés et les CC résultent d'interactions complexes entre susceptibilités génétiques (facteurs héritables [7, 8, 11]) et facteurs environnementaux (facteurs non-héritables [8, 107]).

Cependant, le plus souvent, aucune cause à la CC n'est identifiée et les possibilités d'implémentation de stratégies de prévention primaire sont de ce fait limitées.

Deux revues extensives de la littérature ont fait le point sur les facteurs environnementaux [107] et les facteurs héritables [11].

a. Facteurs non héritables

Les agents tératogènes non héritables peuvent être classés selon le risque qui leur est associé (classification de la Food and Drug Administration) :

- Catégorie A : pas de risque foetal établi dans les études humaines contrôlées ;
- Catégorie B : pas de données chez le fœtus humain ; les études animales ne retrouvent pas de risque foetal ;
- Catégorie C : absence d'étude contrôlée chez le fœtus humain ou animal ou risque montré dans les études animales sans données chez le fœtus humain ; le bénéfice d'une exposition doit contrebalancer le risque foetal ;
- Catégorie D : risque établi pour le fœtus humain ; l'exposition ne peut être acceptable en cas de menace vitale (pour la mère) qu'en l'absence d'alternative ;
- Catégorie X : risque foetal contrebalançant tout bénéfice d'une exposition ;

La période de sensibilité de l'embryon à un facteur environnemental correspond à la phase de morphogénèse cardiaque (5 à 12 SA). Toutefois, chaque tératogène possède sa propre fenêtre d'action (p.ex. un agent X peut entraîner une CC si l'embryon est exposé entre 6 et 8 semaines, mais n'avoir aucun effet avant ou au-delà de cette période) et les différentes populations cellulaires impliquées dans la morphogénèse cardiaque possèdent des sensibilités spécifiques.

On peut noter cependant que la période d'exposition généralement considérée à risque dans l'évaluation de l'effet tératogène de facteurs environnementaux s'étend de 3 mois avant la conception, pour tenir compte de l'effet rémanent de certains facteurs, jusqu'à la fin

de la période embryonnaire [107]. Ce sont les expérimentations animales et la compréhension des mécanismes développementaux du cœur normal qui ont permis d'étudier les effets de l'exposition à certains agents tératogènes selon le stade embryonnaire [10].

La connaissance des agents tératogènes environnementaux, dont l'exposition est modifiable, peut (devrait) servir à la mise en place de stratégies de prévention primaire (p.ex. suppression chez la femme désireuse de procréer de l'exposition environnementale à un facteur associé au risque de CC) [107].

L'évaluation de l'exposition aux agents tératogènes se heurte cependant à des limitations méthodologiques : biais de rappel (évaluation a posteriori), co-expositions, contrôle inadéquat des facteurs de confusion, étude de catégories larges/non homogènes de CC, faibles effectifs de cas ...qui peuvent rendre l'interprétation des résultats délicate [107, 108].

Même si ce sont les expositions maternelles qui demeurent le plus étudiées et les plus fréquentes, certaines expositions paternelles ont pu être associées au risque de survenue d'une CC.

Caractéristiques sociodémographiques maternelles et paternelles

Une augmentation du risque de certaines CC (non associées à des anomalies chromosomiques) a été observée chez les femmes les plus jeunes (<20 ans) et chez les femmes d'âge plus avancé (>35 ans) [107, 109].

L'association avec l'âge paternel reste plus discordante. Certaines études retrouvent une augmentation du risque de certaines CC (principalement communications interventriculaires ou communications interatriales) avec l'âge paternel croissant [110-112] alors que d'autres ne retrouvent pas d'association [113, 114] ou observent un risque plus élevé chez les pères jeunes [111, 114].

Un risque de CC plus élevé a été observé dans les populations les plus défavorisées, classées selon des index de déprivation établis au niveau du quartier ou du foyer [115, 116], ou au niveau individuel [117].

Caractéristiques maternelles : terrain clinique, pathologies, statut nutritionnel

L'étude des facteurs nutritionnels et métaboliques est particulièrement complexe en raison des co-expositions fréquentes et des phénomènes de confusion conséquents.

Parmi les facteurs nutritionnels étudiés, seule la prise de multivitamines contenant de l'acide folique a été associée à une diminution de 20 à 50% du risque de l'ensemble des CC [118-120] ou de certains types de CC (anomalies de voies d'éjection [118, 119, 121] ; CIV [118-120]). L'effet protecteur de la prise d'acide folique chez les femmes prenant un antagoniste des folates (triméthoprim-sulfonamide par exemple) a été également montré.

Une étude a montré que des apports maternels faibles en riboflavine (vitamine B2) et nicotinamide (vitamine B3 ou PP) multipliaient par deux le risque de CC, en particulier de CC dites conotruncales [122].

Un apport nutritionnel en vitamine A supérieur aux recommandations est associé à un risque

plus élevé de certaines CC spécifiques, en particulier celles issues de la crête neurale.

Le surpoids et l'obésité maternels ont été associés à une augmentation significative du risque de l'ensemble des CC [123-125]. Une meta-analyse récente [126] retrouvait un OR poolé à 1,30 (IC95% 1,12-1,51) pour l'ensemble des CC. Si pour les CC spécifiques les associations n'étaient pas statistiquement significatives, elles se faisaient cependant toutes dans le sens d'une augmentation du risque [123, 124]. Une étude [125] a également retrouvé une diminution du risque de CC chez les femmes en sous-poids.

Parmi les anomalies métaboliques maternelles, le diabète pré-conceptionnel est associé de manière clairement établie à une augmentation du risque de l'ensemble des CC et de certains types de CC. Les résultats sont moins concordants pour le diabète gestationnel. Les mécanismes tératogènes du diabète pourraient provenir des effets pro-oxydants du déséquilibre glycémique [127].

La phénylcétonurie est associée à une augmentation très importante du risque de CC (risque multiplié par plus de 6), qui peut être nettement réduit si un régime d'exclusion strict est observé avant la conception et pendant la grossesse.

Parmi les autres pathologies maternelles, l'épilepsie a été associée à une augmentation du risque de l'ensemble des CC. Mais séparer les effets de la maladie et ceux de ses traitements est difficile ; il y a en effet peu/pas de femmes épileptiques non traitées qui pourraient servir de groupe témoin.

Le risque de l'ensemble des CC et de certaines CC spécifiques est augmenté après des

infections virales (rubéole, grippe), mais aussi en cas de fièvre maternelle (quelle qu'en soit la cause). Les mécanismes pathogéniques pourraient être liés à une altération de l'apoptose. Il est cependant difficile d'évaluer séparément les effets propres de la fièvre, de ceux du germe en cause et/ou de ceux du traitement. L'embryopathie rubéoleuse est accessible à la prévention par la vaccination, dès l'enfance ou à défaut chez les femmes en âge de procréer. Il a été également montré que le risque de CC était moindre chez femmes ayant eu un syndrome fébrile et prenant des multivitamines contenant de l'acide folique comparées aux femmes n'en prenant pas [128]. Aucune augmentation du risque de CC n'a été observée chez les femmes séropositives pour le VIH.

Le rôle des blessures maternelles [129] et des évènements de vie stressants a également été évoqué.

L'histoire reproductive (antécédents de fausse couche spontanée, de mort fœtale ou d'accouchement prématuré) a été associée à une augmentation du risque de certaines CC. Ces antécédents pourraient cependant être les marqueurs d'un terrain à risque (p.ex. diabète). Le risque de CC lié au terrain d'infertilité, à la durée avant la conception ou à l'exposition à l'AMP [130-132] sera développé dans la seconde partie de l'introduction. On peut cependant noter dès à présent que parmi les différentes méthodes d'AMP, Jenkins [107] dans sa revue ne fait mention que du risque associé aux méthodes d'induction de l'ovulation.

Le rôle de la parité, en tant que facteur indépendant du risque de CC, reste discuté, en particulier en raison de sa corrélation avec l'âge maternel [133]. De la même manière, le risque de CC semble augmenté en cas de grossesse multiple [134-139]. Ce point sera

développé au Chapitre III.

Médicaments

Six mécanismes possibles ont été identifiés comme pouvant être responsables de l'effet tératogène des médicaments [140]:

- un effet antagoniste des folates (ex. méthotrexate, acide valproïque) ;
- une perturbation des cellules de la crête neurale (ex. rétinoïdes) ;
- une perturbation des régulations hormonales (en particulier hormones sexuelles) (ex. phtalates, bisphénol A) ;
- une activation des phénomènes de stress oxydatif et une perturbation de ses voies de régulation (ex. thalidomide, anticancéreux) ;
- une perturbation de la vascularisation (ex. vasoconstricteurs) ;
- une perturbation de certains récepteurs cellulaires spécifiques (activation ou inhibition) (ex. antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de la cyclo-oxygénase I);

Concernant précisément les CC, une augmentation du risque est établi pour les rétinoïdes, les anticonvulsivants, les AINS, la sulfasalazine, la thalidomide, le triméthoprim-sulfonamide, les opiacés [141]. Une augmentation spécifique du risque d'hypoplasie du cœur gauche a été retrouvée après exposition aux antifongiques [142]. Pour d'autres, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le lithium, certains anticancéreux, les contraceptifs oraux, les vasoconstricteurs, certains antirétroviraux, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [143-145]...les études restent non conclusives ou discordantes. Enfin, aucun risque n'a été retrouvé pour les pénicillines ou les

corticostéroïdes.

Drogues

Si l'embryopathie associée à la consommation d'alcool par la mère est bien décrite, les études restent discordantes quant au risque de survenue d'une CC; certaines études retrouvent des associations spécifiques pour les anomalies septales ou les CC dites conotrocales [146, 147]; une relation effet-dose a été suggérée [146].

Le rôle tératogène du tabagisme maternel est également discuté, certaines études retrouvant une augmentation du risque [148] alors qu'une diminution du risque de CC dites conotroncales a été observée dans une autre [147]. La consommation d'alcool et de tabac par le père sont associées à une augmentation du risque d'hypoplasie du coeur gauche [149].

Parmi les drogues illégales, un risque plus élevé de CC est retrouvé en cas de consommation de cannabis ou de cocaïne par la mère [150] ou le père [149, 150].

Expositions environnementales, agents physiques, chimiques, polluants

Un risque plus élevé de certaines CC est observée en cas de pollution de l'air ambiant (microparticules, ozone, monoxyde de carbone) [151, 152], de pollution de l'eau ou d'exposition aux dérivés chlorés, de résidence à proximité de décharges [153], de résidence en zone rurale ou d'exposition aux pesticides/insecticides [154], même si les résultats restent discordants entre études.

Le risque de survenue de CC après exposition médicale, professionnelle ou environnementale aux radiations ionisantes reste discuté.

Les expositions professionnelles ou environnementales de la mère aux solvants organiques sont associées à une augmentation du risque de certaines CC spécifiques.

b. Facteurs génétiques

Avec les progrès dans la connaissance de la morphogénèse cardiaque, le rôle des facteurs génétiques (anomalies chromosomiques (nombre et structure), translocations, délétions, anomalies monogéniques ou polygéniques, mutations ponctuelles...) dans la survenue des CC a été établi [4, 6, 8, 9, 11, 13].

Les mécanismes impliqués concernent des molécules jouant un rôle dans le développement cardiaque et affectent souvent la quantité de protéine produite. De même qu'à une CC donnée peuvent correspondre différents mécanismes physiopathologiques, à une anomalie génétique donnée peuvent correspondre différents phénotypes, témoignant des interactions et des régulations complexes qui sont en jeu.

Les CC s'intègrent souvent dans le cadre d'un syndrome polymalformatif, plus ou moins identifié (p.ex. syndrome de Williams-Beuren, syndrome de Noonan, syndrome d'Alagille, syndrome d'Holt-Oram). Il est estimé que jusqu'à 40% des CC sont associées à une anomalie génétique. Des récurrences familiales sont observées [155-157] variables selon le type de CC, même si le plus souvent les CC surviennent de manière sporadique [8].

Un conseil génétique spécialisé se justifie devant toute CC sévère ou en cas de

malformations associées, pour déterminer de l'opportunité d'examens complémentaires diagnostiques (caryotype, FISH, PCR).

Parmi les aberrations chromosomiques, des associations sont classiquement décrites: trisomie 21 et canal atrioventriculaire, monosomie X (syndrome de Turner) et coarctation aortique...

La microdélétion 22q11 (syndrome de Di-George) est retrouvée de manière très fréquente en cas de tétralogie de Fallot, d'interruption de l'arche aortique de type B, de tronc artériel commun, justifiant sa recherche en cas de diagnostic d'une de ces CC [11, 158].

c. Facteurs épigénétiques

L'épigénétique désigne les modifications de l'expression des gènes et des phénotypes cellulaires sans altération de la séquence ADN, responsables de la régulation des gènes (activation ou inhibition) dans le temps et l'espace. Au niveau moléculaire, les phénomènes épigénétiques impliquent des remodelages de la chromatine, des modifications des histones (méthylation, acétylation, phosphorylation...) et d'autres processus incomplètement connus. L'empreinte génomique, qui correspond à la régulation d'un gène selon son origine paternelle ou maternelle, est un phénomène épigénétique, tout comme l'inactivation du 2ème chromosome X [159, 160]. Certains syndromes (Prader-Willy, Wiedemann-Beckwith, Silver-Russell, Angelman) ou certaines tumeurs (rétinoblastome) sont liés à des anomalies épigénétiques identifiées.

Ces processus épigénétiques jouent un rôle majeur dans le développement embryonnaire et leur implication dans la morphogénèse cardiaque a été mise en évidence [12, 161].

Parmi les facteurs interférant avec les processus épigénétiques, on peut citer les perturbateurs endocriniens (p.ex. distilbène, certains pesticides...), les inhibiteurs des histones déacétylases (p.ex. acide valproïque) ou encore les carences nutritionnelles. Enfin, notons dès à présent que l'implication de l'assistance médicale à la procréation dans la survenue d'anomalies épigénétiques est fortement suspectée (cf. infra pour une discussion de ce point)

Assistance Médicale à la Procréation

1. Définitions et méthodes

L'assistance médicale à la procréation (AMP) désigne au sens large toutes les techniques utilisées pour pallier l'infertilité d'un couple, que sa cause soit d'origine féminine et/ou masculine (ou inconnue). On distingue ainsi : les méthodes d'induction de l'ovulation (IO), l'insémination artificielle (IA), la fécondation in-vitro « classique » (FIV) et la FIV avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI). Les schémas 9 et 10 ci-dessous illustrent les techniques de FIV et d'ICSI (pages 52, 53).

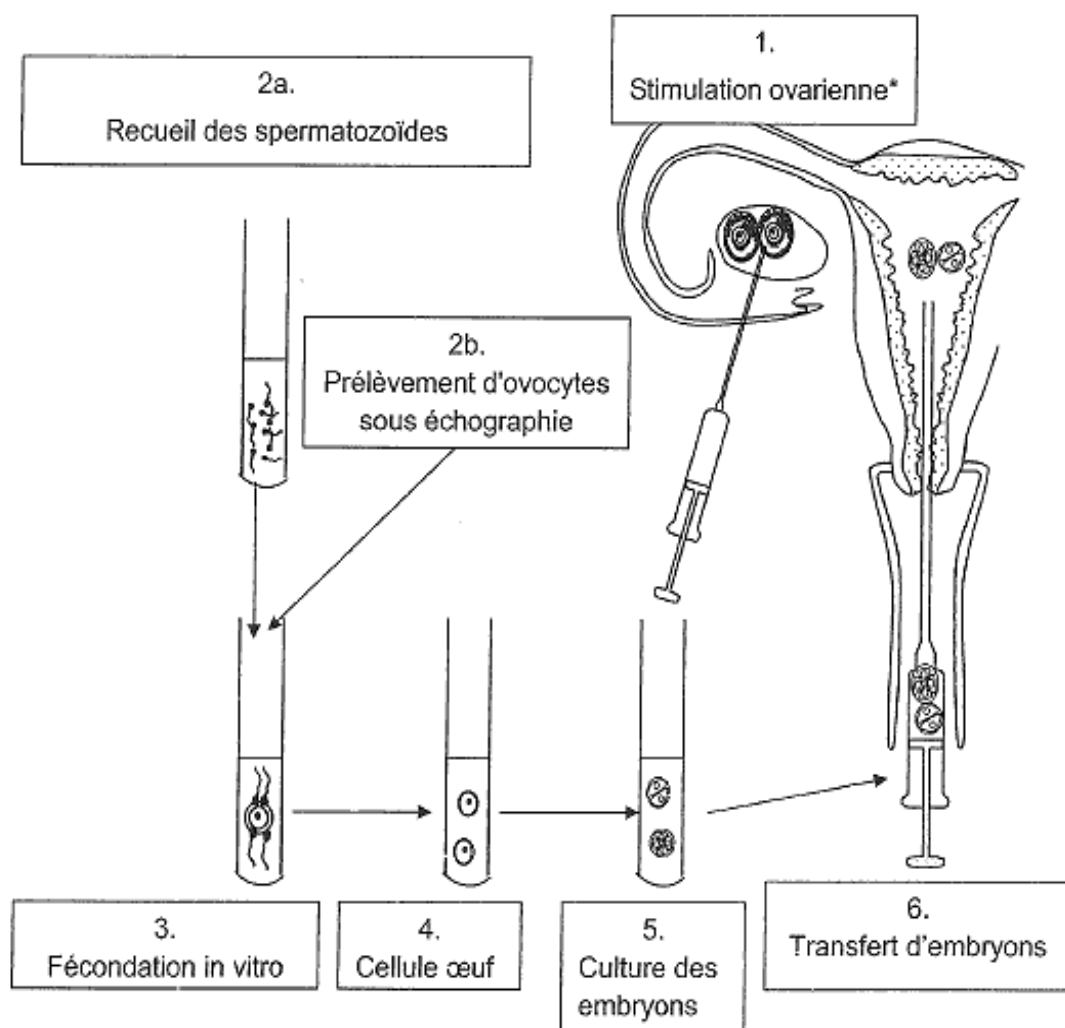


Schéma 9. Grandes étapes d'une FIV.

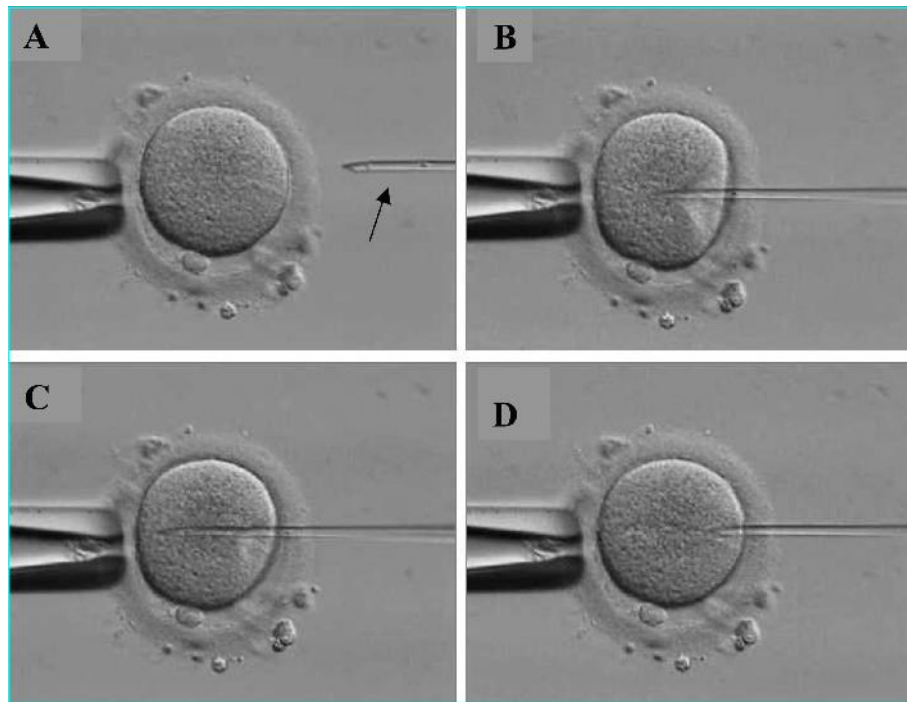


Schéma 10. Déroulement de l'ICSI

A. L'ovocyte est maintenu à l'aide d'une pipette de contention qui exerce une légère aspiration. Le globule polaire est positionné autour de 6 h ou 12 heures, afin que la pipette d'injection ne lèse pas le fuseau métaphasique. On peut observer le spermatozoïde dans la pipette d'injection. (→)

B. La pipette d'injection a traversé la zone pellucide, mais pas encore la membrane ovocytaire (déformation en entonnoir).

C. La membrane ovocytaire est rompue.

D. Le spermatozoïde est déposé au sein du cytoplasme ovocytaire et la pipette d'injection est retirée.

Dans une acception plus restreinte, mais qui est généralement celle retenue dans la littérature, le terme d'AMP ne désigne que les méthodes dans lesquelles il y a manipulation des gamètes et embryons. L'induction de l'ovulation utilisée seule n'est alors pas considérée stricto sensu comme une méthode d'AMP. Dans ce travail, l'AMP inclut l'induction de l'ovulation utilisée seule, la FIV et l'ICSI.

Les gamètes ou les embryons employés peuvent provenir du couple ou avoir fait l'objet d'un don et peuvent utilisés « frais » ou avoir été congelés.

Ces méthodes sont d'introduction relativement récente dans la prise en charge de l'infertilité: la première naissance après FIV classique date de la fin des années 1970 (en Angleterre, naissance de Louise Brown en 1978) et l'ICSI s'est développée au cours des années 1990. La rapidité de diffusion de ces méthodes est également la raison pour laquelle l'évaluation de leurs effets s'est faite concomitamment, ou a posteriori.

Les données disponibles proviennent soit de centres spécialisés, soit de Registres d'AMP en population, comme cela existe dans les pays du nord de l'Europe et qui seuls permettent une quasi-exhaustivité du recueil des naissances après AMP. Le recours à ces méthodes apparaît de plus en plus fréquent dans le monde entier, avec de fortes disparités géographiques [162-168]). On estime ainsi à près de 250 000 le nombre de naissances annuelles après AMP dans le monde.

En France, on note également une augmentation de leur usage au cours du temps [1-3].

Ainsi, en 2010 environ 2,7% des naissances enregistrées par l'INSEE sont issues d'AMP (toutes techniques confondues). L'ICSI concernait près des 2/3 des procédures de FIV. De fortes variations régionales existent. L'Île de France présente une offre de soins dense et une part des naissances après AMP de 3,2%, supérieure à la moyenne nationale [3]. En France, l'AMP peut être prise en charge par l'Assurance Maladie chez les femmes de moins de 43 ans après deux ans d'échecs de procréation naturelle dans un couple hétérosexuel stable. L'induction de l'ovulation est cependant une pratique répandue en dehors de toute infertilité prolongée.

L'information disponible dans les études sur le mode de conception est dépendante du lieu où l'AMP est pratiquée (cabinet libéral, clinique privée, centre hospitalier...), de ses modalités de recueil (auto-questionnaires, dossiers médicaux...; collecte prospective ou rétrospective), de son exhaustivité (bases de centres spécialisés, Registres en population), de certaines caractéristiques maternelles (âge, parité), qui peuvent conduire à des biais de classement sur l'exposition [169].

2. AMP et risque d'issues périnatales défavorables

Si les techniques d'AMP ont prouvé leur efficacité en termes d'obtention de grossesses viables chez les couples stériles, ces techniques sont cependant associées à des complications obstétricales plus fréquentes [170-175]. Les risques d'issues périnatales défavorables et les risques pour les enfants conçus après AMP n'ont été que partiellement évalués et restent, pour certains, controversés [173, 174, 176-178].

Les risques de grossesses multiples, de retard de croissance intra-utérin (hypotrophie et

petit poids de naissance) ou encore d'accouchement prématuré sont retrouvés plus élevés pour les grossesses obtenues après AMP comparées aux grossesses spontanées [168, 170, 175, 176, 179-193]. Le même profil de risque a été observé au sein de fratries conçues de manière différente (un enfant conçu par AMP vs. un enfant conçu spontanément [194, 195]), ce qui suggère un effet propre de la méthode. Néanmoins, une autre étude n'a pas retrouvé de différence au sein de fratries conçues de manière différente [189] et certaines études rapportent une augmentation de risque comparable quelle que soit la méthode employée, suggérant que d'autres caractéristiques comme l'origine ethnique [196, 197] ou le terrain d'infertilité [170, 184, 192, 193] contribuent au risque d'issues défavorables associé à l'AMP (cf. § 5, page 66 pour une discussion des mécanismes possibles des effets associés à l'AMP).

Les études comparant les risques périnataux (prématurité, hypotrophie, mort fœtale, fausse couche) des grossesses obtenues par ICSI par rapport à celles obtenues par FIV classique sont discordantes, certaines ne montrant pas de différences [198], d'autres retrouvant un risque plus important associé avec la FIV [195, 199], sans que les mécanismes en jeu ne soient compris.

L'AMP est associée au risque de survenue de grossesses multiples, principalement par ovulation multiple (après induction de l'ovulation) ou transfert de deux (ou plus) œufs/embryons en FIV ou ICSI; cependant, même si les mécanismes en sont mal compris, la FIV et l'ICSI sont également associées à une fréquence de jumeaux monozygotes plus importante que pour les grossesses spontanées [200-202]. Après une "épidémie" de grossesses multiples dans les années 1980 et 1990 due en grande partie à l'augmentation des activités d'AMP [162-165, 167, 168, 179, 203-207], les protocoles de FIV / ICSI

recommandent actuellement de ne transférer qu'un seul embryon (au moins lors des premières tentatives chez les femmes les plus jeunes) pour réduire la morbidité maternelle et fœtale liée aux grossesses multiples [184, 208, 209]. Si la proportion de grossesses multiples après AMP a diminué au cours des années 2000, la contribution de l'AMP aux taux de grossesses multiples reste importante.

Après AMP, les issues défavorables sont plus fréquentes pour les grossesses multiples comparées aux grossesses uniques [186, 187]. Cependant, les résultats des études comparant grossesses multiples obtenues après AMP et grossesses multiples spontanées sont discordants: la plupart des études concluent à une augmentation du risque d'issues défavorables [186, 207, 210-212] mais une diminution du risque [206] ou une absence [183] de différence ont également été rapportées.

La fréquence plus élevée de grossesses multiples obtenues après AMP n'explique cependant qu'en partie le risque de prématurité ou de petit poids de naissance car ce risque existe aussi pour les grossesses uniques obtenues après AMP [172-174, 176, 178, 180, 181, 186, 195, 198, 213-215]. Le risque de prématurité et de petit poids de naissance est réduit après transfert électif d'un seul embryon par rapport au transfert de deux embryons [216-218]. Cependant le risque de prématurité et de petit poids de naissance demeure plus important après transfert électif d'un embryon unique en comparaison aux grossesses uniques spontanées [216-218].

Les risques de fausse-couche et de mort in utero ou néonatale sont également augmentés après AMP [172, 213, 219-221].

Les résultats concernant les risques de malformations congénitales seront développés aux paragraphes 3 pour l'ensemble des malformations et 4 pour les cardiopathies congénitales (cf. pages 61 et suivantes).

Les risques de pathologies au-delà de la période périnatale restent discutés [177]: les résultats des études portant sur la santé globale [222-224], les troubles du développement psychomoteur [198, 224-231], les cancers de l'enfant [180, 232-234] sont le plus souvent discordants. Les risques à plus long-terme (vie adulte et vie reproductive) sont peu connus [174, 178, 222, 226, 227, 229, 235-237]. Une augmentation des pathologies métaboliques et cardiovasculaires semble exister [236].

3. AMP et risque de (l'ensemble des) malformations congénitales

Lancaster [238], en 1987, a décrit pour la première fois une augmentation du nombre de cas observés de spina bifida et de transposition des gros vaisseaux chez les enfants conçus par FIV.

Différentes associations ont depuis été rapportées pour l'ensemble des malformations [132, 172, 176, 180, 185, 198, 213, 239-254] et pour des catégories de malformations ou certaines malformations spécifiques [131, 132, 180, 185, 213, 239-241, 243-249, 251, 253, 255, 256].

Une étude a observé une diminution de la prévalence des malformations après AMP sur les années les plus récentes, qui reste cependant supérieure à celle des grossesses spontanées [244].

Les conclusions variaient selon les études, surtout en ce qui concerne les malformations spécifiques, au moins en partie en raison de limites méthodologiques [176, 178, 242, 243, 247, 248, 252, 257, 258]: faible puissance statistique, en particulier pour les malformations spécifiques, différences d'enregistrement des cas et des témoins (exposés/non exposés), absence de données sur les interruptions médicales de grossesse, les morts fœtales in utero, les fausses couches spontanées précoces ou tardives et ajustement absent ou inadéquat sur les facteurs de confusion potentiels.

Il est également possible, tant pour les malformations spécifiques que pour l'ensemble des malformations congénitales, que la surveillance des grossesses, le recours au diagnostic prénatal et à l'interruption médicale de grossesse soient différents chez les femmes exposées à l'AMP [206, 258-260]. L'adoption de comportements de prévention de manière plus systématique, comme la prise de vitamines ou d'acide folique, est probablement aussi différente chez les femmes ayant recours à l'AMP [1, 255, 261].

Cependant, même si les études restent discordantes, on peut raisonnablement supposer que chaque méthode d'AMP, si tant est qu'elle ait un effet tératogène par elle-même, est associée à un spectre limité de malformations, comme cela est observé classiquement pour les autres tératogènes. Il est donc nécessaire que l'évaluation du risque de malformations se fasse en distinguant chaque méthode d'AMP et en incluant des groupes de malformations le plus homogène possible, ou, mieux, des malformations spécifiques.

De rares études ont évalué l'effet tératogène propre des inducteurs de l'ovulation utilisés seuls [108, 131, 256, 262, 263]. Une augmentation du risque de certaines malformations (hypospade, anomalies de fermeture du tube neural [131, 256]) et de certaines CC

(anomalies septales, coarctation aortique [256, 263]) est associée au clomiphène.

Une augmentation du risque de l'ensemble des malformations est rapportée pour la FIV ou l'ICSI, sans que la distinction soit toujours faite entre les deux méthodes [172]. Peu d'études ont comparé le risque de malformations associé à la FIV à celui associé à l'ICSI. Aucune différence entre les deux méthodes n'est généralement retrouvée [198, 242, 243, 245, 249, 251, 252, 264] pour l'ensemble des malformations, ou un risque moindre pour la FIV [240]. Néanmoins, les malformations génitales chez le garçon (hypospade) sont retrouvées plus fréquemment après ICSI, suggérant le rôle des caractéristiques paternelles dans cette association [187, 241, 245, 253].

Une revue de la littérature [242] ayant porté sur 25 études sélectionnées suggère une augmentation modeste du risque de malformations congénitales dans leur ensemble chez les enfants conçus après FIV ou ICSI comparés aux enfants conçus spontanément (OR = 1,29 IC95% 1,21-1,37). Dans 16 de ces 25 études, l'estimation de l'OR est supérieure à 1,25, le plus souvent sans atteindre la significativité. Une augmentation de 40% du risque de l'ensemble des malformations associée à l'AMP est obtenue pour un sous-groupe de 7 études considérées comme appropriées pour une méta-analyse (ORpoolé = 1,40, IC95% 1,28 – 1,53) et une multiplication par 2 du risque de malformations majeures (ORpoolé = 2,01 IC95% 1,49-2,69). Analysées séparément, la FIV et l'ICSI sont toutes les deux associées à une augmentation significative du risque de malformations, le risque de la FIV semblant supérieur à celui de l'ICSI (sans qu'il y ait de test statistique le vérifiant). Des résultats similaires sont retrouvés pour les analyses restreintes aux singletons. Les études rassemblées sont cependant hétérogènes dans leurs populations, leurs méthodologies, leurs stratégies d'ajustement et leurs résultats. Cette méta-analyse n'a par ailleurs pas été

conçue pour évaluer les malformations spécifiques.

Les données françaises sur le risque de malformations chez les enfants nés après AMP sont très parcellaires. Les études basées sur les données du réseau FIVNAT [265-267] ou celles à partir des CECOS ne retrouvaient pas une prévalence de malformations congénitales plus élevée chez les enfants conçus par AMP comparés à la population générale.

4. AMP et risque de cardiopathies congénitales

La première étude à faire état d'une augmentation du nombre observé de CC, en particulier de transposition des gros vaisseaux, chez les enfants nés après FIV a été publiée en 1987 [238].

Plusieurs études ont depuis rapporté la fréquence de survenue de CC chez les enfants conçus par AMP [187, 198, 213, 241, 249, 251, 263, 268] ou évalué les risques pour l'ensemble des CC [132, 180, 185, 187, 213, 239-241, 243-246, 248, 249, 251, 253, 254, 264], des catégories de CC [255, 256] et, plus rarement, pour certaines CC spécifiques [239, 247, 255, 256].

Le tableau 4 (pages 63 à 65) synthétise les résultats de ces études, qui seront discutés aux Chapitres I et II.

On peut souligner dès à présent que ces résultats restent discordants et qu'aucune étude

n'a été spécifiquement conçue pour évaluer le risque de CC [258, 260]. Les études publiées reposent souvent sur de petits effectifs de CC ou de cas exposés à l'AMP, ne font pas forcément la distinction entre les différentes méthodes d'AMP, manquent parfois d'un groupe contrôle adéquat et les données sont parfois insuffisantes pour calculer un OR ou RR [176, 242, 248, 252, 258].

Tableau 4. Résumé des études ayant évalué l'association entre AMP et CC

auteurs	année	revue	type étude	lieu	période	source données	méthode d'AMP	CC étudiées	nb de cas de CC	résultats
Anthony	2002	Hum Reprod	exposés/non exposés	Hollande	1995-1996	registres en population, cohorte d'AMP	FIV + ICSI vs. spontanées	ensemble des CC, CC spécifiques	34 CC exposés, 1146 non exposés	ensemble CC : ORa=1,56 IC95% 1,10-2,22 TGA, TOF, HLHS, VSD : ORa 1,32 à 4,38 NS
Bergh	1999	Lancet	cohorte exposés	Suède	1982-1995	registres en population, ensemble des centres d'AMP	FIV + ICSI vs. spontanées	ensemble des CC	18 CC exposées	18 CC observées / 14,58 attendues RR=1,2 IC95% 0,7-2,0
Bonduelle	2002	Hum Reprod	cohorte exposés	Belgique	1983-1999	1 centre d'AMP	FIV vs. ICSI	ensemble des CC	30 CC après ICSI 44 CC après FIV	ICSI 30/2840 (1,06%) vs. FIV 44/2955 (1,49%)
Buckett	2007	Obstet Gynecol	exposés/non exposés	Canada	1998-2003	1 centre d'AMP	MIV ou FIV ou ICSI vs. spontanées	CC spécifiques	7 CC exposés	MIV (n=55) : 1 CIV FIV (n=217) : 1 TOF, 2 CIV ICSI (n=160) : 1 CIV, 1 TGA, 1 CIA
Davies	2012	NEJM	exposés/non exposés	Australie	1986-2002	registres en population, cohorte d'AMP	FIV + ICSI + IA + GIFT + induction vs. spontanées	ensemble des CC	78 CC exposés 3472 CC non exposés	ORa=1,33 IC95% 1,08-1,63 singletons ORa=1,36 IC95% 1,08-1,72 multiples ORa=0,99 IC95% 0,60-1,64
Ericson	2001	Hum Reprod	exposés/non exposés	Suède	1982-1997	registres en population	FIV ou ICSI vs. spontanées	ensemble des CC, CC spécifiques	93 CC exposés	93 observées vs. 82,6 attendues RR=1,1 IC95% 0,9-1,4 pas de différence FIV vs. ICSI
Hansen	2002	NEJM	exposés/non exposés	Australie	1993-1997	registres en population	FIV ou ICSI vs. spontanées	ensemble des CC	4 CC après ICSI 15 CC après FIV 24 CC non exposés	ICSI 4/301 (1,3%) NS FIV 44/2955 (1,8%) p<0,001 vs. non exposés 24/4000 (0,6%)
Hansen	2012	Hum Reprod	exposés/non exposés	Australie	1994-2002	registres en population	FIV ou ICSI vs. spontanées	ensemble des CC	36 CC après FIV ou ICSI 15 CC après FIV/singletons 10 CC après ICSI/singletons 1495 CC non exposés	<i>ens CC /singletons</i> FIV+ICSI ORa=1,54 (IC95%1,03-2,30) FIV ORa=1,34 (IC95%0,80-2,24) ICSI ORa= 2,04 (IC95%1,09-3,83) <i>CC sans anomalies chrom/singletons</i> FIV+ICSI ORa=1,65 (IC95%1,05-2,58) FIV ORa=1,57 (IC95%0,90-2,73) ICSI ORa= 1,84 (IC95%0,87-3,90) <i>ens CC /jumeaux</i> FIV+ICSI ORa=1,58 (IC95%0,64-3,90) <i>CC sans anomalies chrom/jumeaux</i> FIV+ICSI ORa=1,25 (IC95%0,46-3,39)
Kallen	2002	Obstet Gynecol	exposés/non exposés	Suède	1995-1999	registres en population	induction ovulation seule vs. spontanées	ensemble des CC	41 CC exposés	41 CC observées vs. 39 attendues
Katalinic	2003	Fertil Steril	exposés/non exposés	Allemagne	1998-2000	registres en population, cohorte d'AMP	ICSI vs. spontanées	ensemble des CC	71 CC exposés 111 CC non exposés	ICSI 71/3372 (2,11%) vs. non exposés 111/8016 (1,38%) RR=1,52 IC95% 1,13-2,04
Klemetti	2005	Fertil Steril	exposés/non exposés	Finlande	1996-1998	registres en population	FIV + ICSI ou autres AMP vs. spontanées	ensemble des CC	77 CC après FIV+ICSI 70 CC après autres AMP 300 CC non exposés	<i>singletons</i> FIV+ICSI 44/2930 (1,5%) p=0,042 autres AMP 59/3926 (1,5%) p=0,021 vs. non exposés 287/26489 (1,08%) <i>multiples</i> FIV+ICSI 33/1629 (2,03%) p=0,791 autres AMP 11/541 (2,03%) p=0,840 vs. non exposés 13/589 (2,21%)
Koivurova	2002	Hum Reprod	exposés/non exposés	Finlande	1990-1995	registres en population, cohorte d'AMP	FIV vs. spontanées	ensemble des CC, CC spécifiques	8 CC exposés	ensemble des CC FIV 8/304 vs. non exposés 5/569 OR=4,0 IC95% 1,4-11,7 singletons ORa=3,0 IC95% 0,5-18,0 multiples ORa=0,8 IC95% 0,2-3,4 exposés 2CIA (0,7%), 4 CIV(1,3%) 2 CIA+CIV (0,7%) 0 CoA (0,0%) vs. non exposés 1 CIA (0,2%) 2 CIV (0,4%) 0 CIA+CIV (0,0%) 2 CoA (0,3%)

Tableau 4 (suite).

auteurs	année	revue	type étude	lieu	période	source données	méthode d'AMP	CC étudiées	nb de cas de CC	résultats
Kurinczuk	1997	BMJ	reclassification des CC majeures/mineures observés dans cohorte d'AMP belge et comparaison à prévalence en population	Belgique/Australie		registres en population, cohorte d'AMP	ICSI	ensemble des CC, CC spécifiques		données belges : 2 CC majeures, 12 CC mineures / 420 cas ICSI reclassification : 14 CC majeures/420 (3,3%) vs. 672/100454 (0,67%) OR=5,12 IC95% 2,99-8,77 OR=3,99 IC95% 2,18-7,30 CIV exclues
Lie	2004	Int J Epidemiol	meta-analyse				ICSI vs. FIV	ensemble des CC		ICSI vs. FIV OR=0,85 IC95% 0,61-1,16
Olson	2005	Fertil Steril	exposés/non exposés	États-Unis	1989-2002	registres en population, cohorte d'AMP	FIV ou IA vs.spontanées	ensemble des CC, CC spécifiques	33 CC après FIV 5 CC après IA 100 CC non exposés	<i>ensemble des CC</i> : FIV 33/1462 (2,3%) p=0,002 IA 5/343 (1,5%) NS vs. non exposés 100/8422 (1,2%) <i>CC spécifiques</i> : CIV, CIA, TOF plus fréquentes après FIV
Pinborg	2004	Hum Reprod	exposés/non exposés jumeaux	Danemark	1995-2000	registres en population	FIV + ICSI vs. non FIV + ICSI	ensemble des CC	41 CC exposés 154 CC non exposés	FIV+ICSI 41/3393 vs. non exposés 154/10239 (pas de test)
Reefhuis	2009	Hum Reprod	cas/témoins	États-Unis	1997-2003	registres en population	FIV + ICSI + IA + GIFT vs. spontanées	catégories de CC, CC spécifiques	<i>exposés</i> : 8 CC conotroncales 27 CC septales 4 CC voie éjection droite 4 CC voie éjection gauche <i>non-exposés</i> : 996 CC conotroncales 2001 CC septales 723 CC voie éjection droite 730 CC voie éjection gauche	<i>singletons</i> CC conotroncales ORa=1,4 IC95% 0,6-3,2 TOF ORa=1,6 IC95% 0,6-4,3 CC septales ORa=2,1 IC95% 1,1-4,0 CIA ORa=3,0 IC95% 1,5-6,1 CIV+CIA ORa=2,8 IC95% 1,2-7,0 <i>multiples</i> CC conotroncales ORa=0,8 IC95% 0,3-2,6 CC septales ORa=1,3 IC95% 0,6-2,8 CC voie éjection d ORa=1,0 IC95% 0,4-2,9 CC voie éjection g ORa=1,0 IC95% 0,4-2,7
Reefhuis	2011	Hum Reprod	cas/témoins	États-Unis	1997-2005	registres en population	clomiphène vs. Spontanées	catégories de CC, CC spécifiques	<i>exposés</i> : 16 CC conotroncales 3 CAV 74 CC septales 18 CC voie éjection droite 33 CC voie éjection gauche <i>non-exposés</i> : 1395 CC conotroncales 167 CAV 3246 CC septales 1109 CC voie éjection droite 111 CC voie éjection gauche	CC conotroncales ORa=0,7 IC95% 0,4-1,2 TGA ORa=0,4 IC95% 0,1-1,4 TOF ORa=1,1 IC95% 0,6-2,1 CAV ORa=1,1 IC95% 0,3-3,5 CC septales ORa=1,6 IC95% 1,1-2,2 CIV perimb ORa=1,5 IC95% 1,0-2,3 CIV musc ORa=4,9 IC95% 1,4-16,8 CIA ORa=1,5 IC95% 1,0-2,3 CC voie éjection d ORa=1,0 IC95% 0,6-1,7 stenose VP ORa=1,3 IC95% 0,7-2,2 CC voie éjection g ORa=1,6 IC95% 1,0-2,4 CoA ORa=1,8 IC95% 1,1-3,0 stenose Ao ORa=1,9 IC95% 0,9-4,0 HLHS ORa=1,3 IC95% 0,6-2,8

Tableau 4 (fin).

auteurs	année	revue	type étude	lieu	période	source données	méthode d'AMP	CC étudiées	nb de cas de CC	résultats
Tulandi	2006	Fertil Steril	cohorte exposés	Canada	2001-2005	5 centres d'AMP	induction ovulation létrozole vs. clomiphène	ensemble des CC, CC spécifiques	1 CC après létrozole 7 CC après clomiphène	létrozole 1CC/514 (0,2%) vs clomiphène 7/397 (1,8%) p=0,02
Wen	2012	Fertil Steril	meta-analyse		<2011		IVF ou ICSI vs. spontanés	ensemble des CC		IVF+ICSI vs. spontanés RRpoolé=1,64 (IC95% 1,30-2,07) ICSI vs. IVF RRpoolé=0,95 IC95%0,79-1,13
Wennerholm	2000	Hum Reprod	exposés/non exposés	Suède	1993-1998	registres en population, cohorte d'AMP	ICSI vs. FIV ou spontanées	ensemble des CC, CC spécifiques	15 CC après ICSI	ICSI 15 CC observées vs. 7 ou 8 attendues
Westergaard	1999	Hum Reprod	exposés/non exposés	Danemark	1994-1995	registres en population	FIV + ICSI vs. spontanées	ensemble des CC, CC spécifiques	39 CC exposés 42 CC non exposés	exposés 39/2245 vs. non exposés 42/2245
Zhu	2006	BMJ		Danemark	1997-2003	cohorte de naissances	infertiles AMP (ICSI ou FIV ou IA ou induction) vs. infertiles spontanées vs. spontanées	ensemble des CC		<i>singletons infertiles exposés vs. infertiles non exposés</i> tte AMP HRa=0,92 IC95% 0,64-1,32 <i>singletons infertiles exposés vs. non exposés</i> tte AMP HRa=1,21 IC95% 0,91-1,32 ICSI HRa=1,64 IC95% 0,73-3,68 FIV HRa=1,23 IC95% 0,75-2,01 IA HRa=1,60 IC95% 1,02-2,51 <i>singletons infertiles non exposés vs. non exposés</i> HRa=1,25 IC95% 0,97-1,61 <i>multiples infertiles exposés vs. non exposés</i> HRa=0,73 IC95% 0,42-1,29 <i>multiples infertiles non exposés vs. non exposés</i> HRa=1,56 IC95% 0,49-4,97
MIV: maturation in vitro IA: insémination artificielle		GIFT: gamet intra- fallopian transfert								

5. Mécanismes sous-jacents aux risques associés à l'AMP

Le risque d'issue défavorable de la grossesse associé à l'AMP pourrait provenir de : la technique d'AMP *per se* (prélèvement, manipulations, culture des gamètes et des embryons...), l'histoire reproductive et l'infertilité sous-jacente [130-132, 181, 184, 190-193, 221, 231, 240, 241, 257, 269], des caractéristiques maternelles/paternelles [185, 190, 196, 270], des caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement... [174, 181, 187].

Toutefois les mécanismes sous-jacents à ces associations ne sont pas élucidés et la part propre qui peut se rapporter à chacun de ces facteurs reste débattue [173, 174, 176-178, 258, 271].

Le rôle de facteurs métaboliques et hormonaux a été rapporté. Le risque d'hypotrophie apparaît ainsi augmenté quand les concentrations en oestradiol sont supraphysiologiques [272, 273]. Le risque d'accouchement prématuré est plus élevé chez les femmes maigres et celles en surpoids ou obèses [270, 274].

Les risques de fausse-couches [275] et d'accouchement prématuré [190, 275] ont été retrouvés plus élevés chez les nullipares que chez les multipares.

L'influence de l'origine ethnique a été retrouvée dans deux études américaines: le taux de grossesses est plus bas et les issues de grossesses défavorables généralement plus fréquentes dans toutes les ethnies comparées aux femmes blanches [196, 197].

Dans les études d'AMP animale, les effets des milieux de culture et la manipulation des gamètes et embryons ont été mis en évidence. Les études chez l'homme n'ont pas retrouvé de différence de poids de naissance après culture d'embryons sur différents milieux [276, 277].

Une plus grande fréquence d'anomalies épigénétiques / d'empreinte génomique a été observée après AMP [177, 233, 276, 278-280], même si elles ne peuvent pas expliquer l'ensemble des associations observées. Ces anomalies épigénétiques ont été observées quelle que soit la méthode d'AMP [281-283].

Problématique générale de la thèse

En comparaison aux grossesses spontanées, les techniques d'AMP sont associées, même si cela reste discuté, à une augmentation du risque de malformations congénitales, dont les cardiopathies congénitales et, de manière plus établie, à une augmentation du risque de grossesses multiples, d'issues périnatales défavorables (petit poids de naissance, prématurité...). Il a de plus été montré que la fréquence plus élevée de grossesses multiples rapportée après AMP ne pouvait expliquer la totalité des effets observés car les augmentations de risques de malformations ou de prématurité existent également pour les singletons. Cependant, la contribution des grossesses multiples a généralement été évaluée en terme d'effet d'interaction (analyses stratifiées) et n'a pas fait l'objet d'analyses par des modèles statistiques plus adéquats.

Les grossesses conçues par AMP sont des grossesses généralement considérées comme « précieuses » et l'effet de l'AMP sur la prise en charge de la grossesse, en particulier sur le recours au diagnostic prénatal et à l'interruption médicale de grossesse en cas d'anomalie congénitale, demeure inconnu. Des prises en charge prénatales différentes par rapport aux grossesses spontanées pourraient conduire à des biais dans l'estimation des risques associés à l'AMP si, par exemple, seules les naissances vivantes sont incluses, ce qui est fréquemment le cas dans la littérature.

La première partie de ce travail aura principalement un objectif étiologique et cherchera à évaluer le risque de cardiopathies congénitales chez les enfants conçus par assistance médicale à la procréation, que ce soit pour l'ensemble des CC, des catégories de CC et des CC spécifiques.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous évaluerons l'impact de la conception par assistance médicale à la procréation sur la prise en charge prénatale et les issues périnatales des fœtus porteurs de cardiopathies.

Nous nous attacherons également à quantifier le rôle des grossesses multiples que ce soit dans l'association entre l'AMP et le risque de CC, ou dans l'association entre l'AMP et le risque d'issue périnatale défavorable.

Objectifs spécifiques

L'objectif principal de ce travail sera d'estimer, à partir de données en population, le risque de CC associé à l'AMP. Dans le premier chapitre, nous évaluerons le risque de CC associé à l'AMP pour l'ensemble des CC et pour certaines catégories de CC. Dans le deuxième chapitre, nous évaluerons plus précisément le risque de quatre CC spécifiques associé à l'AMP. Nous décrirons ensuite, dans le troisième chapitre, le rôle des grossesses multiples dans l'association entre AMP et malformations congénitales, en l'illustrant par l'exemple d'une cardiopathie spécifique.

La deuxième partie de ce travail aura pour objectif de décrire l'effet de la conception par AMP sur la prise en charge et les devenir péri- et néonataux des fœtus porteurs de cardiopathies congénitales. Dans le quatrième chapitre, nous évaluerons l'effet de l'exposition à l'AMP sur le diagnostic prénatal et le recours à l'interruption médicale de grossesse chez les fœtus porteurs de CC. Enfin, dans le cinquième chapitre, nous décrirons l'effet de l'exposition à l'AMP sur le risque de prématurité des fœtus porteurs de CC et nous évaluerons également le rôle des grossesses multiples dans ce risque de prématurité.

Sources des données

Le Registre des malformations congénitales de Paris

Le Registre des malformations congénitales de Paris [284, 285] enregistre depuis 1981 tous les cas de malformations et anomalies chromosomiques parmi: les naissances vivantes (jusqu'à la sortie de maternité), les mort-nés (de plus de 22 semaines d'aménorrhée) et les interruptions médicales de grossesse (IMG). Le Registre couvre la population des femmes vivant à Paris et petite couronne et accouchant ou ayant une IMG dans une maternité parisienne (Paris intra-muros), soit environ 36 000 à 39 000 naissances par an.

Le Registre est membre de l'European Network of Registries of Congenital Malformations (EUROCAT) [286-288] et de l'International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) [289]. Le Registre suit une méthodologie commune avec le réseau EUROCAT et la qualité des données fait l'objet de contrôles réguliers par le Registre et EUROCAT.

Les procédures de collecte des données et de conservation sont examinées par le Comité national des registres et la surveillance de la confidentialité des données est assurée par le Comité national des registres et la Commission Informatique et Libertés. Les données du Registre proviennent des dossiers médicaux et sont collectées à partir de différentes sources (services de gynéco-obstétrique, de néonatalogie, d'anatomopathologie...).

Les données du Registre ont été utilisées dans les chapitres I à IV. Pour les trois premiers

chapitres les données ont été utilisées à partir de 1987, qui correspond à l'année d'enregistrement du premier cas de malformation exposé à la FIV. Pour le quatrième chapitre, les données ont été utilisées à partir de 1994, qui correspond au début de l'enregistrement pour chaque malformation individuelle de l'information sur son diagnostic prénatal ou non.

Les données étaient disponibles jusqu'en 2006 pour les deux premiers chapitres, jusqu'en 2009 pour le troisième chapitre et jusqu'en 2010 pour le quatrième chapitre.

L'étude EPICARD

L'étude prospective Epicard est une cohorte en population d'enfants (ou fœtus) porteurs de CC [38].

Les principaux objectifs sont, à partir de données en population issues d'une large cohorte de patients porteurs de CC, de: 1) estimer la prévalence totale et la prévalence parmi les naissances vivantes, la proportion de cas diagnostiqués en pré et postnatal; 2) analyser les modalités de prise en charge médicale et chirurgicale des enfants porteurs de CC; 3) évaluer la morbi-mortalité périnatale [94] et le devenir neuro-développemental des enfants porteurs de CC; et 4) identifier des facteurs associés aux issues défavorables, en particulier le rôle des modalités de prise en charge initiale.

Les cas de CC diagnostiqués parmi les enfants nés vivants jusqu'à 1 an de vie, les mort-nés (de plus de 22 semaines d'aménorrhée) et les interruptions médicales de grossesse (IMG) quel que soit l'âge gestationnel étaient éligibles pour inclusion. La population couverte

était celle des femmes résidant à Paris et petite couronne quel que soit leur lieu d'accouchement, soit environ 100 000 naissances par an. Les cas éligibles étaient inclus entre le 1^{er} mai 2005 et le 30 avril 2008.

Le nombre total de cas inclus était de 2 867, dont 2 348 (82%) nouveau-nés vivants, 466 IMG (16.2%) et 53 morts fœtales (1.8%). Pour les nés vivants, le diagnostic était confirmé dans les unités spécialisées en cardiopédiatrie. Pour la majorité des IMG et des morts fœtales le diagnostic était confirmé par examen foetopathologique; pour les cas n'ayant pas eu d'examen foetopathologique, le diagnostic a été retenu par consensus entre un cardiopédiatre et un échocardiographe d'après les résultats des échographies prénatales. Les données ont été collectées auprès de différentes sources (services de gynéco-obstétrique, de néonatalogie, de cardiopédiatrie, d'anatomopathologie, certificats du 8^{ème} jour et du 9^{ème} mois...).

Chapitre I : Assistance médicale à la procréation et risque de cardiopathies congénitales

Introduction

Le risque de CC associé à l'AMP reste peu évalué et n'a pas fait jusqu'à présent l'objet d'études spécifiques (cf. Introduction) [178, 258, 260].

Les études ayant néanmoins évalué ce risque restent discordantes et/ou comportent des problèmes méthodologiques qui en limitent l'interprétation.

Objectifs

Les objectifs de ce premier chapitre étaient d'estimer le risque de cardiopathies congénitales associé à différentes méthodes d'AMP pour:

1. l'ensemble des CC ;
2. les CC sans anomalie chromosomique associée ;
3. les CC sans anomalie chromosomique associée et excluant les communications inter-ventriculaires isolées ;
4. des catégories de CC définies selon des critères anatomiques et cliniques ;

Matériels et méthodes

1. Source de données

Les données utilisées provenaient du Registre des malformations congénitales de Paris pour la période 1987-2006 (cf. "Sources des données" pour la description détaillée du Registre).

2. Design

Il s'agissait d'une étude cas-témoins, avec témoins malformés.

Les cas étaient les enfants/foetus porteurs de CC. Les analyses ont tout d'abord porté sur l'ensemble des cas de CC, et sur deux sous-ensembles de cas: les CC sans anomalie chromosomique associée et les CC sans anomalie chromosomique associée et excluant les communications inter-ventriculaires (CIV) isolées.

Ensuite, 13 catégories de CC ont été constituées selon une classification établie par des cardiopédiatres et basée sur des critères anatomiques et cliniques. Pour ce faire, la liste des codes CIM 9 et CIM10 a été extraite de la base de données et leurs équivalences avec la classification en 13 catégories ont été déterminées, avec l'aide de 2 cardiopédiatres pour les cas complexes (Annexe A I-1, pages 259-260). Cette classification était en fait la version initiale de l'ACC-CHD [70], décrite dans l'Introduction et finalisée avec les données de l'étude Epicard.

Le groupe de témoins a été constitué des enfants porteurs de manière isolée de: pied-bot, angiome, anomalies du tégument, polydactylie, syndactylie ou luxation congénitale de hanche. Les avantages (réduction des biais d'information liés à l'exposition) et les limites (notamment possibilité de biais de sélection en raison d'une association entre l'exposition à l'AMP et les malformations incluses dans le groupe témoins) de l'utilisation de tels témoins ont été discutés dans la littérature [290, 291]. L'utilisation dans le groupe témoins d'un large spectre de malformations qui ne sont pas connues pour être a priori liées à l'AMP permet de minimiser le risque de biais de sélection [292, 293]. Ce point sera développé dans la discussion générale.

3. Variable principale à expliquer

La variable principale à expliquer était le risque, «odds», de CC.

Ce risque a été analysé en relation avec les différentes méthodes d'AMP pour: 1) l'ensemble des CC, 2) les CC sans anomalie chromosomique associée, 3) les CC sans anomalie chromosomique associée et excluant les CIV isolées, et 4) des catégories de CC définies sur le plan anatomo-clinique.

Des analyses restreintes aux singletons ont également été faites pour les 3 premiers groupes de cas (i.e. ensemble des CC, CC sans anomalie chromosomique associée, CC sans anomalie chromosomique associée et excluant les CIV isolées), représentant les groupes les plus importants en terme d'effectifs de cas.

4. Variable explicative principale

La variable explicative principale était la variable AMP considérée: i) en 2 classes (AMP oui/non), ii) en 3 classes (non, inducteurs de l'ovulation (IO) seuls, FIV + ICSI) et iii) en 4 classes (non, IO seuls, FIV, ICSI). Les données disponibles sur l'exposition à l'AMP dans la base du Registre sont extraites des dossiers médicaux des mères (données qui ont été recueillies lors de l'interrogatoire des mères par le personnel médical).

5. Variables d'ajustement

Les variables considérées comme facteurs de confusion potentiels incluaient: des caractéristiques maternelles (âge, profession, origine géographique) et l'année de naissance ou d'interruption. Ces variables maternelles sont connues pour être associées au recours à l'AMP et au risque de survenue de malformations, sans que leur véritable effet soit établi avec exactitude [92, 107, 109, 115-117]. L'âge était inclus comme une variable en 5 classes : <20 ans, 20 - 29 ans, 30 - 34 ans, 35 - 39 ans et ≥ 40 ans. La variable profession était codée selon la classification INSEE, en 5 catégories: sans profession, cadre, profession intermédiaire, fonctionnaire et commerçant. L'origine géographique était classifiée en 4 catégories: France, Afrique du Nord, Afrique Subsaharienne et autre. L'année était incluse comme une variable continue.

6. Puissance

Les calculs de puissance ont été faits pour une erreur de type I de 5% et en supposant un

ratio de 4 témoins par cas.

Si l'on fait l'hypothèse d'une exposition à l'AMP (toutes techniques confondues) d'environ 5% chez les témoins, l'étude a une puissance de plus de 80% pour détecter des odds ratio de 1,5 ou plus pour l'association entre les différentes méthodes d'AMP et l'ensemble des CC. Pour des expositions de l'ordre de 2% (comme dans le cas de la FIV par exemple) les calculs de puissance suggèrent que l'étude a une puissance de plus de 90% pour détecter des odds ratio de 2,5 ou plus.

7. Analyses statistiques

Les méthodes statistiques descriptives usuelles ont été utilisées: moyennes, médianes, proportions. Les comparaisons univariées des différences entre groupes ont fait appel au test du Chi-2 ou au test de Student.

L'estimation du «risque», odds, de CC a été faite par des modèles de régression logistique. Seules les catégories de CC comprenant plus de 100 observations ont fait l'objet d'analyses multivariées (n'ont donc pas été analysées les catégories: anomalies de position du cœur, anomalies des vaisseaux coronaires, anomalies des connexions veineuses, connexions auriculo-ventriculaires discordantes et communications auriculo-ventriculaires isolées).

Un travail particulier a été fait pour l'ajustement sur l'âge de la mère.

Pour modéliser la relation entre une variable quantitative X et un outcome d'intérêt Y (qu'il soit dichotomique ou quantitatif), plusieurs méthodes statistiques sont possibles :

- le modèle linéaire Logit $P = \alpha + \beta X$ (où P représente la probabilité que Y se réalise

sachant X $P(Y+|X)=1/(1+e^{-(\alpha + \beta X)})$ et où $\text{Logit } P = \ln [P/(1-P)]$;

- les régressions locales pondérées « lowess », méthode d'ajustement local, qui utilisent un lissage de chaque valeur y_i de Y en fonction des valeurs des observations (x_k, y_k) pour lesquelles x_k est proche de x_i et qui ont l'avantage de ne pas faire d'hypothèse sur la forme de la relation entre X et Y ;
- les variables indicatrices, qui reviennent à catégoriser X ;
- les polynômes de degré supérieur à 1 : méthode d'ajustement global ayant pour objectif de représenter la relation entre X et Y par une seule fonction de X ; il s'agit d'une extension du modèle linéaire par ajout de puissances successives de X : $\text{Logit } P = \alpha + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \dots + \beta_m X^m$, qui permet de tester un écart à la linéarité par la méthode du rapport de vraisemblances ;
- les fonctions splines où les valeurs de X sont découpées en intervalles et la relation entre X et Y est modélisée par un polynôme au sein de chaque intervalle ;
- les polynômes fractionnaires (cf. infra) ;

Dans ce travail, 2 méthodes ont été utilisées pour modéliser la relation entre l'âge maternel et l'odds de CC: 1) variable considérée quantitative continue, 2) méthode des polynômes fractionnaires.

Quand l'âge maternel est considéré continu, l'OR obtenu dans le modèle de régression logistique correspond à la variation de l'odds quand l'âge maternel varie d'une unité (une année).

La méthode des polynômes fractionnaires (PF) est une méthode d'ajustement global,

extension de la méthode des polynômes de degré supérieur à 1, développée à partir des années 1990 par Royston [294]. Les puissances peuvent prendre une valeur dans ensemble défini de 8 valeurs dont certaines sont négatives et/ou non entières (-2 ; -1 ; -0.5 ; 0.5 ; 1 ; 2 ; 3). Il a été montré que ces valeurs permettent de modéliser la plupart des relations entre X et Y. Si des puissances de valeurs négatives <-3 sont choisies, les sujets ayant des valeurs extrêmes risquent d'être trop influentes sur le modèle.

Un polynôme de degré (ou ordre) m comprend m termes ; une même puissance p peut être répétée par ajout de logarithmes de X (jusqu'à m fois).

L'écriture générale d'un PF de degré m est :

$$PF_m = \beta_0 + \sum_{j=1}^m \beta_j x^{(p_j)} \quad \text{où } p \text{ prend l'une des valeurs définies ci-dessus.}$$

Il existe donc 8 polynômes de degré 1. Un polynôme de degré 1 s'écrit $PF_1 = \beta_0 + \beta_1 x^{p_1}$.

Un polynôme de degré 2 s'écrit $PF_2 = \beta_0 + \beta_1 x^{p_1} + \beta_2 x^{p_2}$; si $p_1 = p_2 = p$ alors le polynôme s'écrit $PF_2 = \beta_0 + \beta_1 x^p + \beta_2 x^p \ln(x)$. Il existe 36 polynômes de degré 2.

Un polynôme de degré 3 s'écrit $PF_3 = \beta_0 + \beta_1 x^{p_1} + \beta_2 x^{p_2} + \beta_3 x^{p_3}$; si $p_1 = p_2 = p_3 = p$ alors le polynôme s'écrit $PF_3 = \beta_0 + \beta_1 x^p + \beta_2 x^p \ln(x) + \beta_3 x^p (\ln(x))^2 \dots$

Il apparait que les polynômes de degré 1 et 2 sont généralement suffisants pour représenter la plupart des relations entre X et Y.

Pour des raisons techniques, la variable X doit être redimensionnée (généralement elle est divisée par 10) et les variables créées avec les puissances de X doivent être centrées. Enfin, si X peut prendre des valeurs nulles ou négatives, il devient nécessaire de modifier l'origine

de X afin que la nouvelle variable soit toujours positive et que l'on puisse utiliser $\ln X$.

La méthode des polynômes fractionnaires est implémentée dans Stata avec les commandes `fracpoly`, `mfp` et `fracplot` (qui permet une représentation graphique de la relation modélisée entre X et Y).

Le « meilleur » PF retenu est celui qui a la plus grande vraisemblance (la plus petite déviance) ; cependant quand deux PF de degrés différents ont des résultats proches en terme de vraisemblance, il peut être préférable de retenir celui qui a les puissances les plus simples. Une relation non-linéaire entre X et Y sera retenue si le test comparant un modèle où $p=1$ et un modèle où $p \neq 1$ est statistiquement significatif.

La commande `mfp` de Stata permet de vérifier si la variable X est liée à Y (si elle ne lui est pas liée, son inclusion dans le modèle final est à discuter selon la stratégie d'ajustement retenue) et de déterminer le meilleur polynôme (méthode du rapport de vraisemblances).

Dans ce travail, l'objectif n'était pas d'étudier l'effet de l'âge maternel sur le risque de CC. L'âge maternel étant lié à l'exposition à l'AMP et au risque de CC, un ajustement a priori avait été retenu sur ce facteur de confusion dans l'évaluation du risque de CC associé à l'AMP. La mise en œuvre de la méthode des polynômes fractionnaires avait pour but d'ajuster au mieux le modèle multivarié pour prendre en compte la relation âge maternel / risque de CC (sans réellement s'intéresser à la forme de cette relation).

Aucun ajustement n'a été fait pour les comparaisons multiples [295, 296] (cf Discussion générale pour une discussion détaillée).

Le seuil de significativité était fixé à 5%. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel Stata 11.

Résultats

1. Population d'étude

Entre 1987 et 2006, 5 599 cas de CC (tous types de CC confondus) ont été enregistrés, représentant 21% des cas présents dans la base du Registre. Parmi ces 5 599 cas de CC, il y avait 4 550 cas de CC sans anomalie chromosomique associée et 3 172 cas de CC sans anomalie chromosomique associée et excluant les CIV isolées. Après exclusion des cas ayant des données manquantes sur l'AMP (environ 2%), il y avait 5 493 cas de CC, 4 459 cas de CC sans anomalie chromosomique associée et 3 104 cas de CC sans anomalie chromosomique et excluant les CIV isolées (Tableau I-1, page 84).

Les 8 catégories de CC étudiées (comportant plus de 100 cas) incluaient entre 124 et 2 248 cas après exclusion des données manquantes sur l'AMP (Tableau I-1, page 84). La catégorie de CC la plus fréquente était les CIV, représentant 40% de tous les cas. La deuxième catégorie en terme de fréquence était celle des «malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-artérielles» comportant 1 088 cas.

Après exclusion des témoins ayant des données manquantes sur l'AMP (3,5% des témoins), la population d'étude incluait 3 847 témoins malformés, dont 1 299 enfants ou fœtus porteurs de luxation congénitale de hanche, 767 de polydactylie, 733 de pied-bot, 515 d'angiome, 367 d'anomalie du tégument, 164 de syndactylie.

Tableau I-1. Exposition à l'AMP de la population d'étude.

	N	% exposés à l'AMP	p [†]
Témoins *	3 847	3,6	
Ensemble des CC	5 493	4,7	0,008
CC sans anomalies chromosomiques associées	4 459	4,9	0,003
CC sans anomalies chromosomiques associées excluant les CIV isolées	3 104	5,0	0,005
Catégories de CC ‡			
Malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-	1 088	5,6	0,003
Malformations des valves auriculo-ventriculaires et des connexions	608	2,6	0,231
CC fonctionnellement univentriculaires	402	2,5	0,253
Anomalies des grandes artères	371	5,6	0,331
Communications inter-ventriculaires	2 248	5,0	0,006
Anomalies des oreillettes et communications inter-auriculaires	124	4,8	0,463
Transposition des gros vaisseaux, syndrome d'hétérotaxie et connexions	475	1,3	0,362
CC issues de la crête neurale cardiaque et ventricule droit à double issue	537	1,8	0,014

* Les témoins comprenaient les malformations isolées suivantes : pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie, et luxation congénitale de hanche.

† Comparaison de la fréquence d'exposition à l'AMP entre cas et témoins.

‡ Les catégories de CC comprenant moins de 100 sujets n'ont pas été incluses dans les analyses.

L'âge maternel était manquant pour 35 (0,6%) cas et 23 (0,6%) témoins. L'origine géographique maternelle était manquante pour 1,7% des cas et 2,1% des témoins, sa profession pour 7,9% des cas et 3,1% des témoins.

La distribution de la plupart des caractéristiques de la mère, de la grossesse et de l'enfant différait entre cas et témoins (Tableau I-2, page 86). Les mères des cas étaient plus âgées (31,6 vs. 30,4 ans, $p<0,001$), moins souvent originaires de France (56,3 vs. 58,1%, $p<0,001$) et plus souvent sans profession (29,9 vs. 26,7%, $p<0,001$) que les mères des témoins. Des observations similaires étaient faites pour les catégories de CC (données non présentées).

Les grossesses multiples étaient plus fréquentes chez les enfants porteurs de CC (5,0 vs. 3,9%, $p=0,05$). Une interruption médicale de grossesse avait concerné 27,2% des cas de CC contre 0,3% des témoins et 2,8% des cas de CC étaient des mort-nés contre 0,2% des témoins ($p<0,001$).

Tableau I-2. Comparaisons des caractéristiques des cas et des témoins.

caractéristiques		cas		témoins		p
		n	% [§]	n	% [§]	
Mère	Age (année)					
	moyenne (DS)	31,6 (5,6)		30,4 (5,2)		<0,001
	médiane (25°p-75°p)	31 (28-35)		30 (27-34)		
	<20	61	1,1	53	1,3	<0,001
	20 - 29	1 987	35,7	1 720	43,4	
	30 - 34	1 881	33,8	1 343	33,9	
	35 - 39	1 153	20,7	656	16,6	
	≥ 40	482	8,7	191	4,8	
	manquant	35	0,6*	22	0,6*	
	Origine géographique					
	France	3 098	56,3	2 267	58,1	<0,001
	Afrique du Nord	749	13,6	384	9,9	
	Afrique Subsaharienne	572	10,4	527	13,5	
	Autre	1 083	19,7	722	18,5	
	manquant	97	1,7*	85	2,1*	
	Profession					
	sans	1 544	29,9	1 029	26,7	<0,001
	cadre	1 239	24,0	898	23,3	
	intermédiaire	951	18,0	811	21,0	
	employé / fonctionnaire	927	18,0	828	21,5	
	autre	497	9,6	294	7,6	
	manquant	441	7,9*	125	3,1*	
Grossesse	Multiplicité					
	singletons	4 397	95,0	2 510	96,1	0,05
	jumeaux	223	4,8	95	3,6	
	triplés	10	0,2	8	0,3	
	Issue					
	mort-nés	158	2,8	9	0,2	<0,001
AMP	nés vivants	3 919	70,0	3 966	99,5	
	IMG	1 522	27,2	10	0,3	
	Non	5 234	94,9	3 709	96,4	0,013
	Inducteurs de l'ovulations seuls	120	2,2	76	2,0	
	Fécondation in vitro	104	1,9	51	1,3	
	Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde	35	0,6	11	0,3	
	manquant	83	1,9*	138	3,5*	

* % de données manquantes calculés avec le nombre total de cas ou de témoins comme dénominateur.

§ % calculés sur le nombre de cas ou de témoins sans données manquantes comme dénominateur.

Les mères des enfants conçus par AMP étaient plus âgées (33,5 vs. 30,9 ans, $p=0,002$), plus souvent originaires de France (70,1 vs. 56,3%, $p<0,001$) et appartenaient plus souvent à la catégorie professionnelle «cadre» (33,2 vs. 23,2%, $p<0,001$) que les mères des enfants/foetus conçus spontanément (Tableau I-3, page 88).

Tableau I-3. Associations entre l'exposition à l'AMP dans la population d'étude et les variables de confusion potentielles

variable	exposition à l'AMP				p
	non		oui		
	n	% [§]	n	% [§]	
Age maternel (années)					
moyenne (DS)	30,9 (5,4)		33,5 (4,8)		0,002
<20	111	1,3	1	0,3	<0,001
20 - 29	3 565	40,0	81	20,4	
30 - 34	2 984	33,5	157	39,6	
35 - 39	1 645	18,5	113	28,5	
≥ 40	609	6,8	45	11,3	
manquant	29	0,3	0	0,0	
Origine géographique maternelle					
France	4 969	56,3	277	70,1	<0,001
Afrique du Nord	1 093	12,4	21	5,3	
Afrique Subsaharienne	1 066	12,1	24	6,1	
Autre	1 700	19,3	73	18,5	
manquant	115	1,3	2	0,5	
Profession maternelle					
sans	2 468	29,2	58	15,4	<0,001
cadre	1 960	23,2	125	33,2	
intermédiaire	1 630	19,3	92	24,5	
employé / fonctionnaire	1 648	19,5	70	18,6	
autre	745	8,8	31	8,2	
manquant	492	5,5	21	5,5	

* % calculés avec le nombre total de sujets comme dénominateur.

§ % calculés avec le nombre de sujets sans données manquantes comme dénominateur.

2. Risque de CC associé à l'AMP

- a. Analyses pour l'ensemble des cas, les CC sans anomalie chromosomique associée et les CC sans anomalie chromosomique associée et excluant les CIV isolées

Le Tableau I-1 (page 84) présente les proportions de cas et témoins exposés à l'AMP. Globalement, les cas de CC avaient été plus souvent conçus par AMP (toutes méthodes confondues) que les témoins (4,7% vs. 3,6%, $p=0,008$). L'exposition aux différentes méthodes d'AMP différait également de manière statistiquement significative entre cas et témoins ($p=0,013$); en particulier 1,9% des cas avaient été conçus par FIV vs. 1,3% des témoins et 0,6% des cas avaient été conçus par ICSI vs. 0,3% des témoins (Tableau I-2, page 86).

Estimations pour toutes les méthodes d'AMP confondues

Le Tableau I-4 (page 90) présente les associations non ajustées et ajustées entre le risque de CC et l'AMP (toutes méthodes confondues). L'exposition à l'AMP était associée à une augmentation de 30% du risque de CC après ajustement sur l'année de naissance/interruption et les caractéristiques maternelles (OR ajusté = 1,3, IC95% 1,0-1,6).

Pour les CC sans anomalie chromosomique associée et pour les CC sans anomalie chromosomique associée et excluant les CIV isolées, les estimations étaient comparables / légèrement supérieures à celles observées pour l'ensemble des (OR ajusté = 1,4, IC95% 1,1-1,7 et OR ajusté = 1,5, IC95% 1,1-1,9, respectivement).

Tableau I-4. Analyses de l'association entre l'AMP et les CC.

	AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%
Ensemble des CC	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,3	1,1-1,6	1,3	1,0-1,6
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,1	0,8-1,5	1,2	0,9-1,6
	FIV	1,4	1,0-2,0	1,4	1,0-2,0
	ICSI	2,3	1,1-4,4	1,4	0,7-2,7
	FIV + ICSI	1,6	1,2-2,1	1,4	1,0-1,9
CC sans anomalies chromosomiques associées	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,4	1,1-1,7	1,4	1,1-1,7
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,2	0,9-1,6	1,2	0,9-1,7
	FIV	1,5	1,1-2,1	1,6	1,1-2,3
	ICSI	2,4	1,2-4,8	1,4	0,7-2,9
	FIV + ICSI	1,7	1,2-2,3	1,5	1,1-2,1
CC sans anomalies chromosomiques associées excluant les CIV isolées	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,4	1,1-1,8	1,5	1,1-1,9
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,1	0,8-1,6	1,3	0,9-1,8
	FIV	1,6	1,1-2,3	1,7	1,2-2,6
	ICSI	2,5	1,2-5,2	1,5	0,7-3,2
	FIV + ICSI	1,7	1,3-2,4	1,7	1,2-2,4

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec une CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et luxation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG); la méthode des polynômes fractionnaires été utilisée pour l'ajustement sur l'âge maternel.

Estimations pour chaque méthode d'AMP

Le Tableau I-4 (page 90) présente également les estimations non ajustées et ajustées pour le risque de CC associé aux différentes méthodes d'AMP.

La FIV et l'ICSI étaient associées à une augmentation d'environ 40% du risque de l'ensemble des CC, même si cette association n'était statistiquement significative que pour la FIV (pour la FIV ORa=1,4 IC95% 1,0-2,0 ; pour l'ICSI ORa=1,4 IC95% 0,7-2,7). L'exposition à l'une ou l'autre de ces méthodes (variable FIV+ICSI combinée) était associée à une augmentation de 40% de l'odds de l'ensemble des CC (OR ajusté = 1,4, IC95% 1,0-2,9).

La FIV était associée à une augmentation de 60% du risque de CC sans anomalie chromosomique statistiquement significative (ORa=1,6 IC95% 1,1-2,3) et de 70% du risque de CC sans anomalie chromosomique excluant les CIV (ORa=1,7 IC95% 1,2-2,6). L'ICSI était associée à des augmentations non significatives du risque de CC sans anomalie chromosomique (ORa=1,4 IC95% 0,7-2,9) et de CC sans anomalie chromosomique excluant les CIV (ORa=1,5 IC95% 0,7-3,2).

L'exposition à l'une ou l'autre de ces méthodes (variable FIV + ICSI) était associée à une multiplication par 1,5 de l'odds des CC sans anomalie chromosomique associée (OR ajusté = 1,5, IC95% 1,1-2,1) et par 1,7 de l'odds des CC sans anomalie chromosomique associée et excluant les CIV isolées (OR ajusté = 1,7, IC95% 1,2-2,4).

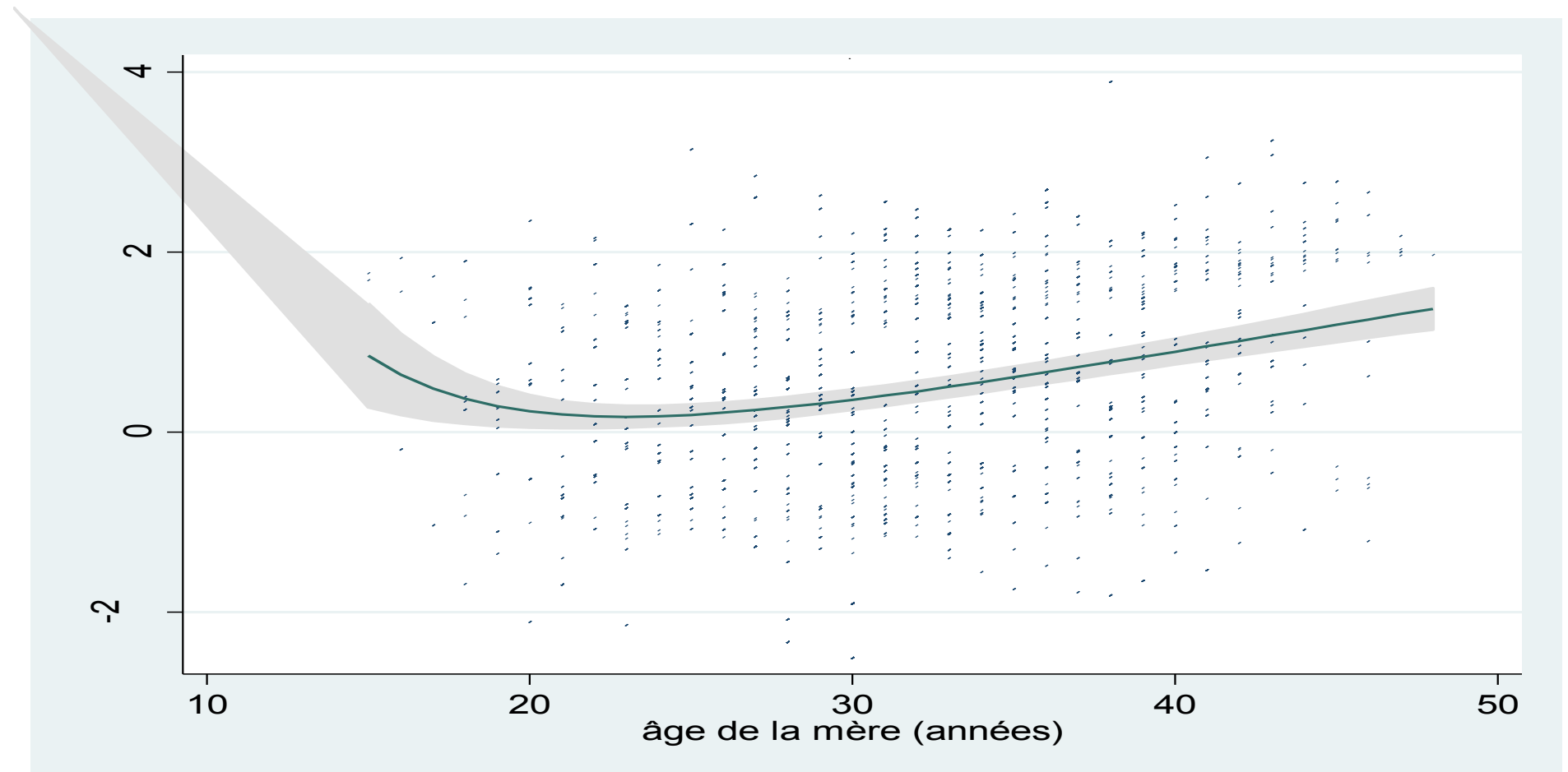
Les IO étaient associés à des augmentations du risque de CC de 20 à 30%, non statistiquement significatives.

Quand les analyses étaient restreintes aux singletons, les OR observés pour la FIV et l'ICSI demeuraient plus grands que 1,0 mais la force des associations diminuaient et les intervalles de confiance incluaient la valeur nulle (Annexe AI-2, page 261). Cependant, le test d'une interaction entre AMP et multiplicité n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,67$).

Effet de l'âge maternel

La relation entre l'âge de la mère et le risque de CC avait une allure générale linéaire à partir de l'âge de 25 ans environ (Figure I-1, page 93); quand l'âge de la mère était inclus comme variable continue dans le modèle, le risque de CC augmentait de 4% par année d'âge. L'ajustement sur l'âge de la mère par un polynôme fractionnaire de degré 1 (puissance 3) permettait un gain significatif en terme de déviance ($p = 0,004$) par rapport au modèle linéaire; par contre l'ajustement par un polynôme de degré 2 (puissances -2, 0,5) n'entraînait pas de gain significatif en terme de déviance par rapport au polynôme de degré 1.

Figure I-1. Relation entre l'âge maternel et le risque de l'ensemble des CC: estimations obtenues dans un modèle basé sur un polynôme fractionnaire de degré 2, ajusté sur les caractéristiques maternelles.



Dans le groupe de CC sans anomalie chromosomique associée, l'ajustement sur l'âge de la mère avec un polynôme fractionnaire de degré 2 (puissances -2, -2) ne permettait pas un gain de déviance significatif par rapport au modèle linéaire ($p = 0,122$). L'allure générale de la relation entre l'âge de la mère et le risque de CC apparaissait linéaire à partir de l'âge de 20 ans environ. L'augmentation du risque dans ce groupe de CC était de 2% par année d'âge quand l'âge de la mère était inclus comme variable continue dans le modèle.

Dans le groupe de CC sans anomalie chromosomique associée et excluant les CIV isolées, la relation entre l'âge de la mère et le risque de CC apparaissait également linéaire à partir d'environ 25 ans. Quand l'âge de la mère était inclus comme variable continue, l'augmentation du risque de CC était d'environ 2% par année d'âge. L'ajustement sur l'âge de la mère par un polynôme fractionnaire de degré 1 (puissance 2) ou de degré 2 (puissances -2, -2) ne permettait pas de gain significatif en terme de déviance par rapport au modèle linéaire.

b. Analyses pour les catégories de CC définies selon des critères anatomiques et cliniques

Les Tableaux I-5 et I-6 présentent les résultats des analyses pour les catégories de CC, pour les méthodes d'AMP confondues (Tableau I-5) et séparément pour les différentes méthodes d'AMP (Tableau I-6).

Estimations pour toutes les méthodes d'AMP confondues (Tableau I-5, page 96)

L'AMP (toutes méthodes confondues) était associée à des associations variables selon les catégories de CC.

Une augmentation significative de l'odds de deux catégories de CC était observée:

- malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-artérielles : ORa = 1,7, IC95% 1,2-2,4 ;
- CC issues de la crête neurale cardiaque et ventricule droit à double issue : ORa = 1,7, IC95% 1,1-2,7 ;

Une augmentation non statistiquement significative (proche de la significativité) du risque était observée pour les catégories de CC:

- anomalies des grandes artères : ORa=1,3 IC95% 0,8-2,3 ;
- communications inter-ventriculaires : ORa= 1,3 IC95% 1,0-1,6 ;
- anomalies des oreillettes et communications inter-auriculaires : ORa=2,0 IC95% 0,8-5,0
- transposition des gros vaisseaux, syndrome d'hétérotaxie et connexions auriculo-ventriculaires discordantes : ORa=1,3 IC95% 0,8-2,3 ;

Enfin, aucune association ne semblait exister pour les malformations des valves auriculo-ventriculaires et des connexions auriculoventriculaires (ORa=0,6 IC95% 0,4-1,2) et CC fonctionnellement univentriculaires (ORa=0,6 IC95% 0,3-1,3).

Tableau I-5. Analyses de l'association entre l'AMP et les catégories de CC.

Catégories [†]	AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté [†]	IC 95%
Malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-artérielles	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,6	1,2-2,2	1,7	1,2-2,4
Malformations des valves auriculo-ventriculaires et des connexions auriculo-ventriculaires	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	0,7	0,4-1,2	0,6	0,4-1,2
CC fonctionnellement univentriculaires	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	0,7	0,4-1,3	0,6	0,3-1,3
Anomalies des grandes artères	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,3	0,8-2,2	1,3	0,8-2,3
Communications inter-ventriculaires	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,4	1,1-1,8	1,3	1,0-1,6
Anomalies des oreillettes et communications inter-auriculaires	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,4	0,6-3,2	2,0	0,8-5,0
Transposition des gros vaisseaux, syndrome d'hétérotaxie et connexions auriculo-ventriculaires discordantes	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,2	0,8-2,0	1,3	0,8-2,3
CC issues de la crête neurale cardiaque et ventricule droit à double issue	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,6	1,1-2,5	1,7	1,1-2,7

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec une CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et luxation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG); la méthode des polynômes fractionnaires été utilisée pour l'ajustement sur l'âge maternel.

‡ les catégories de CC comprenant moins de 100 cas n'ont pas été incluses dans les analyses.

Estimations pour chaque méthode d'AMP (Tableau I-6, pages 99-100)

Les associations observées variaient généralement selon la catégorie de CC et selon la méthode d'AMP. Les intervalles de confiance pour les plus petites catégories étaient larges, reflétant la relative imprécision des estimations obtenues.

Une augmentation du risque était associée aux trois méthodes d'AMP pour les catégories de CC :

- malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-artérielles :
 - pour les IO : ORa=1,6 IC95% 1,0-2,6 ;
 - pour la FIV : ORa=1,7 IC95% 1,0-2,9 ;
 - pour l'ICSI : ORa=1,8 IC95% 0,7-4,6 ;
- anomalies des grandes artères :
 - pour les IO : ORa=1,3 IC95% 0,6-2,7 ;
 - pour la FIV : ORa=1,4 IC95% 0,6-3,4 ;
 - pour l'ICSI : ORa=1,4 IC95% 0,3-6,4 ;
- anomalies des oreillettes et communications inter-auriculaires :
 - pour les IO : ORa=2,5 IC95% 0,7-8,7 ;
 - pour la FIV : ORa=1,5 IC95% 0,3-6,9 ;
 - pour l'ICSI : ORa=2,2 IC95% 0,3-18,6 ;
- CC issues de la crête neurale cardiaque et ventricule droit à double issue :
 - pour les IO : ORa=1,7 IC95% 0,9-3,0 ;
 - pour la FIV : ORa=1,7 IC95% 0,9-3,4 ;
 - pour l'ICSI : ORa=2,2 IC95% 0,7-6,5 ;

Une augmentation du risque de communications inter-ventriculaires ($ORa=1,4$ IC95% 0,9-2,2) et de transposition des gros vaisseaux, syndrome d'hétérotaxie et connexions auriculo-ventriculaires discordantes ($ORa=1,9$ IC95% 0,9-4,1) était observée pour la FIV alors que les autres méthodes ne semblaient pas associées à une augmentation du risque de ces catégories de CC.

L'ICSI était associée à une augmentation du risque de CC fonctionnellement univentriculaires ($ORa=1,5$ IC95% 0,3-6,7) alors qu'une telle association n'était pas observée pour les autres méthodes.

L'évaluation de la variable FIV + ICSI (exposition à l'une ou l'autre des méthodes) n'a véritablement de sens que quand les associations observées pour la FIV et l'ICSI sont proches et dans le même sens, ce qui était le cas pour :

- les malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-artérielles : $ORa = 1,7$, IC95% 1,1-2,8 ;
- anomalies des grandes artères : $ORa=1,4$ IC95% 0,7-3,1 ;

Tableau I-6. Analyses de l'association entre les différentes méthodes d'AMP et les catégories de CC.

Catégories‡	Méthode d'AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%
Malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-artérielles	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,4	0,9-2,2	1,6	1,0-2,6
	FIV [¥]	1,6	0,9-2,6	1,7	1,0-2,9
	ICSI [§]	3,0	1,2-7,1	1,8	0,7-4,6
	FIV + ICSI	1,8	1,2-2,8	1,7	1,1-2,8
Malformations des valves auriculo-ventriculaires et des connexions auriculo-ventriculaires	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,5	0,2-1,1	0,6	0,3-1,5
	FIV [¥]	0,7	0,3-1,7	0,5	0,2-1,3
	ICSI [§]	2,3	0,7-7,2	1,2	0,3-4,6
	FIV + ICSI	1,0	0,5-2,0	0,7	0,3-1,4
CC fonctionnellement univentriculaires	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,6	0,3-1,5	0,5	0,2-1,6
	FIV [¥]	0,6	0,2-1,8	0,5	0,1-1,9
	ICSI [§]	1,7	0,4-7,8	1,5	0,3-6,7
	FIV + ICSI	0,8	0,3-1,9	0,7	0,2-1,9
Anomalies des grandes artères	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,1	0,5-2,3	1,3	0,6-2,7
	FIV [¥]	1,2	0,5-2,9	1,4	0,6-3,4
	ICSI [§]	2,9	0,8-10,3	1,4	0,3-6,4
	FIV + ICSI	1,5	0,7-3,1	1,4	0,7-3,1

*l'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec une CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et lucation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG); la méthode des polynômes fractionnaires été utilisée pour l'ajustement sur l'âge maternel.

‡ les catégories de CC comprenant moins de 100 cas n'ont pas été incluses dans les analyses.

¥ FIV: Fécondation in vitro

§ ICSI: Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

Tableau I-6 (suite).

Catégories‡	Méthode d'AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%
Communications inter-ventriculaires	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,2	0,8-1,7	1,1	0,8-1,7
	FIV [¥]	1,7	1,1-2,5	1,4	0,9-2,2
	ICSI [§]	1,9	0,8-4,3	1,1	0,5-2,7
	FIV + ICSI	1,7	1,2-2,5	1,4	0,9-2,0
Anomalies des oreillettes et communications inter-auriculaires	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,2	0,4-4,0	2,5	0,7-8,7
	FIV [¥]	1,2	0,3-5,1	1,5	0,3-6,9
	ICSI [§]	2,9	0,4-22,3	2,2	0,3-18,6
	FIV + ICSI	1,5	0,5-4,9	1,7	0,5-5,9
Transposition des gros vaisseaux, syndrome d'hétérotaxie et connexions auriculo-ventriculaires discordantes	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,9	0,4-1,8	1,1	0,5-2,5
	FIV [¥]	1,8	0,9-3,4	1,9	0,9-4,1
	ICSI [§]	1,5	0,3-6,7	0,9	0,2-4,4
	FIV + ICSI	1,7	0,9-3,1	1,6	0,8-3,2
CC issues de la crête neurale cardiaque et ventricule droit à double issue	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,4	0,8-2,5	1,7	0,9-3,0
	FIV [¥]	1,6	0,8-3,1	1,7	0,9-3,4
	ICSI [§]	3,3	1,2-9,6	2,2	0,7-6,5
	FIV + ICSI	1,9	1,1-3,3	1,8	1,0-3,3

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec une CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et luxation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG); la méthode des polynômes fractionnaires été utilisée pour l'ajustement sur l'âge maternel.

‡ les catégories de CC comprenant moins de 100 cas n'ont pas été incluses dans les analyses.

¥ FIV: Fécondation in vitro

§ ICSI: Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

Discussion

A partir de données en population et d'un échantillon large de cas de CC, nous avons mis en évidence une augmentation de 30% du risque de l'ensemble des CC et de 40% du risque de CC sans anomalie chromosomique associée chez les enfants nés après AMP comparés à des enfants malformés non porteurs de CC, après prise en compte des caractéristiques socio-démographiques maternelles et de l'année de naissance. Nos résultats suggèrent également que des associations plus spécifiques existent entre l'AMP et certaines catégories de CC.

A notre connaissance, cette étude est la première à avoir été conçue pour évaluer spécifiquement le risque de CC associé à l'AMP, pour l'ensemble des CC ainsi que pour des catégories de CC. Si l'évaluation du risque pour l'ensemble des CC et pour les différentes méthodes d'AMP confondues est peu pertinente d'un point de vue étiologique, elle permet cependant d'obtenir des estimations avec une puissance statistique raisonnable et une comparaison avec la majorité des études publiées.

Dans ce contexte clinique, il est bien évidemment impossible de mener un essai randomisé contrôlé. Le design optimal pour évaluer le risque de CC en relation avec l'AMP serait la constitution d'une cohorte prospective incluant les enfants nés après AMP et un groupe contrôle approprié (cf. infra pour une discussion sur le choix des contrôles), selon une méthodologie standardisée de définition et d'enregistrement des cas et de suivi. Cependant, il serait nécessaire d'inclure plusieurs dizaines de milliers d'enfants ou fœtus pour obtenir une estimation raisonnable des associations pour les catégories de CC (et plus encore pour les CC spécifiques). Étant donné que les CC sont des événements rares, le design cas-

témoins apparaît comme le plus faisable dans ce contexte et, de manière plus générale, est souvent utilisé pour évaluer le risque de malformations lié aux expositions environnementales ou médicamenteuses [297, 298].

1. Comparaison à la littérature publiée

Les études publiées sur les CC chez les enfants conçus par AMP sont généralement basées sur des données provenant de cohortes issues de centres pratiquant l'AMP, ou plus rarement de registres d'AMP en population ou de registres de malformations en population. Certaines ont décrit (ou comparé) la fréquence de survenue de CC après AMP [187, 198, 213, 241, 249, 251, 263, 268] ou évalué le risque de CC chez les enfants conçus par AMP en comparaison à une population de référence d'enfants non issus d'AMP [132, 180, 185, 188, 213, 239-241, 243-247, 249, 251, 253-256, 264].

Les résultats de ces études sont synthétisés dans le tableau 1 (pages 63 à 65).

Les limites méthodologiques relevées d'une manière générale dans ces études proviennent: de leur faible puissance (petits échantillons d'exposés ou de CC), de l'absence de groupe contrôle ou de l'utilisation d'un groupe contrôle inadéquat (p.ex. source de données externes), de la non-représentativité ou non-exhaustivité des données utilisées, de l'absence de prise en compte des facteurs de confusion potentiels ou prise en compte de manière inadéquate. Un biais potentiel dans l'estimation du risque vient de la définition des cas de CC qui sont inclus. Kurinczuk [247] a ainsi montré que des données qui semblaient initialement rassurantes pour l'ICSI sous-estimaient en fait le risque de CC associé à cette méthode.

Ensemble des CC

Les études ayant décrit la fréquence de survenue de CC dans les cohortes d'enfants conçus après AMP sont généralement issues de centres spécialisés, plus rarement basées en population. Elles rapportent des fréquences de CC proches / légèrement supérieures à celle observée dans la population générale ou dans la population de comparaison. Klemetti [246] retrouvait une augmentation de la fréquence de CC chez les enfants nés après FIV ou ICSI comparés à des témoins issus de grossesses spontanées (1,5% vs. 1,08% $p=0,042$). Pour les études ayant évalué séparément les différentes méthodes d'AMP, la prévalence rapportée de l'ensemble des CC variait de 1,06% à 3,3% chez les enfants conçus par ICSI et de 1,49% à 2,3% chez les enfants conçus par FIV, ce qui est supérieur à la fréquence généralement observée en population [38, 80]. Olson [251] retrouvait une fréquence plus élevée de CC chez les enfants nés après FIV comparés à des enfants nés hors AMP (2,3% vs. 1,2%, $p = 0,002$), différence qui s'observait également chez les singletons étudiés seuls (2,5% vs 1,0% $p = 0,003$).

Des estimations assez variables sont rapportées pour l'ensemble des CC. Certaines études retrouvent des augmentations modestes non statistiquement significatives ($RR=1,2$ (0,7-2,0) pour Bergh [180], $RR=1,1$ (0,9-1,4) pour Ericson [241]). D'autres auteurs ont rapporté des augmentations du risque de l'ensemble des CC proches de nos estimations. Anthony [239] rapporte un OR de 1,56 (IC95% 1,10-2,22) pour la FIV+ICSI. Davies [240] retrouve un $OR=1,33$ (1,08-1,63), mais la définition de l'AMP différait (inclusion de l'IA et du GIFT, non-inclusion des IO). Dans une étude prospective en population dont l'objectif était d'étudier les issues de grossesses et le taux global de malformations congénitales majeures après ICSI, Katalinic [185] retrouvait un RR de CC de 1,52 (IC95% 1,13-2,04) pour les enfants nés après

ICSI comparés à des enfants conçus spontanément.

Une étude Finlandaise en population [213], étudiant le devenir néonatal, le recours à l'hospitalisation et la prévalence des malformations congénitales dans une cohorte de 304 enfants nés après FIV ou ICSI, a observé une augmentation significative du risque de CC chez ces enfants comparés à des enfants conçus spontanément (OR = 4,0 IC95% 1,4-11,7); l'augmentation du risque, qui n'était plus observée après stratification sur la multiplicité, pourrait d'après les auteurs être en partie expliquée par certaines caractéristiques maternelles en particulier par son histoire reproductive.

Dans une méta-analyse du risque de malformations chez les enfants conçus par FIV ou ICSI vs. des enfants conçus spontanément, Wen [264] a retrouvé pour les CC (exactement malformations du système circulatoire) un RR poolé à 1,64 (IC95% 1,30-2,07) entre les 46 études incluses, qui demeurent hétérogènes dans leurs méthodologies et leurs résultats.

Dans l'étude de Hansen [244], une augmentation statistiquement significative du risque de l'ensemble des CC (ORa=1,54 IC95%1,03-2,30) et des CC sans anomalies chromosomiques (ORa=1,65 IC95%1,05-2,58) est observée chez les singletons nés par FIV ou ICSI comparés à des singletons issus de grossesses spontanées. Quand les méthodes d'AMP sont analysées séparément, seule l'ICSI est associée à une augmentation significative du risque de l'ensemble des CC (ORa= 2,04, IC95%1,09-3,83). Pour les jumeaux, une augmentation non statistiquement significative du risque de l'ensemble des CC (ORa=1,58 IC95% 0,64-3,90) est observée après AMP.

Dans l'étude de Zhu [132], le risque de CC était augmenté, bien que de manière non

significative chez les singletons nés après FIV (OR ajusté = 1,23 IC95% 0,75-2,01) et ICSI (OR ajusté = 1,64 IC95% 0,73-3,68) comparés aux enfants conçus spontanément, mais les auteurs ne commentaient pas ces résultats.

Quand nos analyses étaient restreintes aux singletons, les OR tendaient à se rapprocher de 1,0 et les intervalles de confiance incluaient la valeur nulle, ce qui suggère le rôle possible de la multiplicité dans les associations observées. Cependant, le test d'interaction entre AMP et multiplicité n'était pas significatif, même si cela peut être dû à un défaut de puissance de notre étude pour détecter une telle interaction. L'hypothèse que la multiplicité soit sur le chemin causal entre AMP et CC est plausible, comme le notait Reefhuis [255]. Ce point particulier du rôle de la multiplicité dans le risque de CC chez les enfants conçus par AMP sera développé au Chapitre III. On peut cependant noter dès à présent que l'impact en termes de santé publique du risque de CC associé à l'AMP porte sur l'ensemble des grossesses (singletons et multiples).

Catégories de CC

Deux études cas-témoins récentes [255, 256], basées sur un échantillon large issu de plusieurs registres américains, ont évalué le risque d'une sélection de catégories de CC (et de CC spécifiques) associé à l'AMP (définie au sens restreint où il y a manipulation des gamètes/embryons) et au clomiphène utilisé seul comme IO. Les témoins étaient des enfants non malformés issus de la même population.

Une augmentation du risque de certaines catégories de CC (anomalies septales, CC de la voie d'éjection gauche) a été observée après induction de l'ovulation par clomiphène [256]. Dans notre étude, nous avons retrouvé une augmentation statistiquement significative

d'environ 30% du risque de l'ensemble des CC, de 40% pour les CC sans anomalies chromosomiques et de 50% du risque de CC sans anomalies chromosomiques excluant les CIV. Nous avons observé une augmentation statistiquement significative de 60% du risque de malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-artérielles et une multiplication par 2,5 du risque d'anomalies des oreillettes et de communications inter-auriculaires chez les enfants conçus par IO seuls. Nous n'avons pas retrouvé d'augmentation du risque de CIV chez les enfants conçus par IO. Cependant, nos données ne permettent pas des analyses selon la molécule utilisée pour l'induction et l'absence d'association observée entre les IO et les CIV n'exclut pas une association plus spécifique pour le clomiphène.

Dans la deuxième étude [255], les auteurs retrouvaient, chez les singletons, une augmentation statistiquement significative du risque de CC septales (OR ajusté = 2,1 IC95% 1,1-4,0) et une augmentation non statistiquement significative du risque de CC «conotruncales» dans leur ensemble (OR ajusté = 1,4 IC 95% 0,6-3,2) associées à l'AMP (dans la définition donnée plus haut). Si l'on considère uniquement la variable FIV+ICSI, nos résultats (pour l'ensemble des grossesses, singletons et multiples confondus) retrouvaient également une augmentation du risque de malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-artérielles (incluant les CC dites cono-truncales), de CIV et d'anomalies des oreillettes et CIA. Alors que pour les malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-artérielles les estimations pour la FIV et l'ICSI considérées séparément étaient proches, ces estimations différaient pour les deux dernières catégories.

Nos résultats retrouvent par ailleurs des associations non décrites dans la littérature et qui paraissent plus spécifiques: la FIV avec le risque de la catégorie transposition des gros

vaisseaux, syndrome d'hétérotaxie et connexions auriculo-ventriculaires discordantes; l'ICSI avec le risque de CC fonctionnellement univentriculaires ou de CC issues de la crête neurale et ventricule droit à double issue.

Comparaison des méthodes d'AMP entre elles

Quelques études ont comparé les méthodes d'AMP entre elles.

Tulandi [263] a ainsi observé une fréquence de CC plus importante après induction de l'ovulation par clomiphène comparé au létrozole (1,8 vs. 0,2% $p=0,02$); mais cette étude se base sur des effectifs de CC très faibles.

Bonduelle [198] n'a pas retrouvé de différence dans la fréquence de CC entre FIV et ICSI. Dans sa méta-analyse, Lie [249] retrouve une augmentation non significative du risque de malformation (toutes malformations confondues) chez les enfants nés après ICSI comparés aux enfants nés après FIV (OR = 1,12 IC95% 0,97-1,28), mais ne retrouve pas d'augmentation du risque de CC chez les enfants nés après ICSI comparés aux enfants nés après FIV (OR = 0,85 IC 95% 0,61-1,16). Cependant cette méta-analyse se base sur des études qui n'ont pas été conçues spécifiquement pour étudier le risque de CC après AMP et les effectifs de cas exposés restent modestes.

Dans la méta-analyse de Wen [264], le risque de CC n'apparaît pas différent entre ICSI et FIV (RR poolé = 0,95, IC95% 0,79-1,13).

Bien que non testée formellement sur le plan statistique, nos résultats retrouvent également une augmentation similaire du risque de l'ensemble des CC associé à la FIV ou à l'ICSI. Toutefois, si ce résultat est important d'un point de vue descriptif, les analyses pour les

catégories de CC, plus pertinentes en terme étiologique, mettent en évidence des variations selon la catégorie de CC et la méthode d'AMP.

2. Limites

Les catégories de CC utilisées dans cette étude peuvent néanmoins être discutées. L'étude par catégories avait pour objectif d'explorer des associations spécifiques entre AMP et CC, ce qui a été observé. D'autres regroupements en catégories, aussi valides (si ce n'est plus) peuvent être proposés. Nous avons cependant utilisé une classification basée sur des connaissances cliniques et anatomiques récentes [70].

Les caractéristiques maternelles retenues comme variables d'ajustement l'ont été pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'âge de la mère, son origine géographique et sa profession sont des facteurs que l'on sait associés à la fois au recours à l'AMP et au risque de survenue de malformations: le risque de malformations et le recours à l'AMP augmentent avec l'âge de la mère; le recours à l'AMP est plus fréquent dans les catégories socioprofessionnelles élevées et certaines malformations sont plus fréquentes dans les catégories socioprofessionnelles basses [92, 115, 117]; l'origine de la mère influence le recours à l'AMP et il existe des associations spécifiques entre certaines malformations et l'origine géographique. Les estimations observées après ajustement dans notre travail sont généralement proches des estimations sans ajustement. Une exception concerne l'ICSI, pour laquelle les estimations diminuent après prise en compte des données maternelles.

En raison d'un manque d'informations disponibles dans les données du Registre, d'autres caractéristiques maternelles ou paternelles, comme les pathologies chroniques, les

expositions médicamenteuses et environnementales, la consommation de drogue légale ou illégale n'ont pas pu être prises en compte. Parmi les variables qui n'ont pas été retenues pour l'ajustement mais qui ont parfois été utilisées dans la littérature, nous pouvons citer:

- le sexe que l'on sait associé à certaines CC mais a priori pas à l'AMP;
- la parité dont l'association avec le risque de malformations reste discuté [133]; de plus, un effet éventuel de la parité serait déjà pris en compte par l'ajustement sur l'âge maternel en raison de la corrélation existant entre ces deux caractéristiques;
- la prise de vitamines/acide folique : si la prise d'acide folique a été associée à une diminution du risque de CC [107, 118, 119], il est aussi possible que la prise soit associée au recours à l'AMP, avec une prise plus fréquente chez les femmes ayant recours à l'AMP [255, 261]; l'ajustement sur cette variable est susceptible d'entraîner une sous-estimation du risque de l'association entre CC et AMP;
- la durée d'infertilité ou la durée pendant laquelle la femme a cherché à être enceinte: un tel ajustement, utilisé par exemple dans l'étude d' Ericson [241], a été critiqué par Hansen [242] car cette variable serait presque synonyme d'exposition; dans la base du Registre la variable correspondant à «infertilité» est équivalente au recours à l'AMP dans 99% des cas; un ajustement sur cette variable n'était donc pas faisable dans notre étude. Ce point particulier sera développé dans la discussion générale.

Certaines études ont mené des stratégies d'ajustement « extensif » en incluant de nombreuses variables dont l'association avec le risque de CC et le recours à l'AMP reste discutée. Dans l'étude de Davies [240], les estimations du risque de CC associé à l'AMP ne sont cependant modifiées que de manière minime après un tel ajustement.

L'existence de données manquantes concernant la variable d'exposition à l'AMP peut entraîner un biais dans l'estimation des odds de CC si la distribution de l'exposition est différente entre les sujets chez qui cette variable est renseignée et ceux chez qui cette variable est manquante; nous n'avons cependant pas d'argument pour penser que la distribution de l'exposition à l'AMP puisse être différente. Si la distribution de l'exposition à l'AMP n'est pas différente, l'existence de données manquantes génère alors une perte de puissance.

Globalement, la fréquence des données manquantes pour les variables maternelles et l'exposition à l'AMP reste faible dans cette étude (<5%). Devant un faible pourcentage de données manquantes, il n'est pas recommandé de mettre en œuvre des techniques de prise en compte spécifique (comme l'imputation multiple).

Concernant les données paternelles, la fréquence de données manquantes est plus élevée que pour les données maternelles. Les caractéristiques paternelles étant corrélées aux caractéristiques maternelles, elles sont partiellement prises en compte par l'ajustement sur les données maternelles (cf. Chapitre II pour un exemple de prise en compte de l'âge paternel).

Conclusion

En conclusion, nous avons mis en évidence une augmentation de 30% du risque de l'ensemble des CC et de 40% du risque de CC sans anomalie chromosomique associée chez les enfants nés après AMP comparés à des enfants malformés non porteurs de CC,

après prise en compte des caractéristiques socio-démographiques maternelles et de l'année de naissance. Nos résultats suggèrent également que des associations plus spécifiques existent entre l'AMP et certaines catégories de CC.

De telles associations spécifiques peuvent refléter des effets causaux dus à l'AMP et/ou à l'infertilité sous-jacente des couples qui conçoivent par AMP.

Chapitre II : Assistance médicale à la procréation et risque de quatre cardiopathies congénitales spécifiques

Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons mis en évidence une augmentation du risque de l'ensemble des CC ainsi que de certaines catégories de CC [299].

Très peu d'études [239, 255, 256] ont évalué le risque de CC spécifiques et il n'est pas connu si les associations observées varient selon la méthode d'AMP. Il est cependant particulièrement important d'étudier les associations qui existent entre les CC spécifiques et les différentes méthodes d'AMP car il est connu qu'un tératogène donné est le plus généralement associé à un spectre limité de malformations plutôt qu'à l'ensemble des malformations.

Objectifs

Les objectifs de ce deuxième chapitre étaient d'estimer le risque de quatre CC spécifiques majeures (hypoplasie du cœur gauche HLHS, transposition des gros vaisseaux TGA, tétralogie de Fallot TOF, et coarctation de l'aorte CoA) associé à différentes méthodes d'AMP dans la population parisienne

Matériels et méthodes

1. Sources de données

Les données utilisées pour ces analyses proviennent à la fois du Registre des malformations congénitales de Paris pour la période 1987-2009 et de l'étude Epicard (cf. "Sources des données" pour une description détaillée).

2. Design

Il s'agissait d'une étude cas-témoins, avec témoins malformés, dont la méthodologie a été décrite au Chapitre I.

Pour les analyses de ce chapitre, les cas étaient les enfants/foetus porteurs de l'une des quatre CC spécifiques : hypoplasie du cœur gauche HLHS [300-302], transposition des gros vaisseaux TGA [29, 303, 304], tétralogie de Fallot TOF [305-308], et coarctation de l'aorte CoA [15, 309].

Ces quatre CC dites « majeures » (en raison de l'atteinte anatomique et de leur morbi-mortalité) sont précisément définies sur le plan anatomique, généralement identifiées en période pré et/ou postnatale précoce et leur diagnostic peut être considéré comme fiable (pas de faux-positifs).

3. Variable principale à expliquer

La variable principale à expliquer est le risque, «odds», de CC.

Ce risque a été estimé pour l'ensemble des cas de chaque CC spécifique et également pour les cas sans anomalie chromosomique associée.

4. Variable explicative principale

La variable explicative principale était la variable AMP considérée: i) en 2 classes (AMP oui/non), ii) en 3 classes (non, IO seuls, FIV + ICSI) et iii) en 4 classes (non, IO seuls, FIV, ICSI). Les données disponibles sur l'exposition à l'AMP sont extraites des dossiers médicaux des mères (données qui ont été recueillies lors de l'interrogatoire des mères par le personnel médical).

5. Variables d'ajustement

Les variables considérées comme facteurs de confusion potentiels incluent: des caractéristiques maternelles (âge, profession, origine géographique), l'âge paternel et l'année de naissance (ou d'IMG). Ces variables maternelles et paternelles sont connues pour être associées au recours à l'AMP et au risque de survenue de malformations, sans que leur véritable effet soit établi avec exactitude [92, 107, 109-117]. La variable profession était codée selon la classification INSEE, en 5 catégories: sans profession, cadre, profession intermédiaire, fonctionnaire et commerçant. L'origine géographique était

classifiée en 4 catégories: France, Afrique du Nord, Afrique Subsaharienne et autre.

6. Puissance

Les calculs de puissance ont été faits pour une erreur de type I de 5% et en supposant un ratio de 4 témoins par cas.

Si l'on fait l'hypothèse d'une exposition à l'AMP (toutes techniques confondues) d'environ 5% chez les témoins, l'étude a une puissance de 80% pour détecter des OR de 3,0 ou plus pour des groupes de CC spécifiques comprenant 100 à 400 cas.

7. Analyses statistiques

Les méthodes statistiques descriptives usuelles ont été utilisées: moyennes, médianes, proportions. Les comparaisons univariées des différences entre groupes ont fait appel au test du Chi-2 ou au test de Student.

L'estimation du «risque», odds, de CC a été faite par des modèles de régression logistique. Les variables d'âge et de temps ont été considérées comme variables continues dans les modèles.

La prise en compte des données manquantes sur l'âge paternel (24,9% des cas et 16,9% des témoins) a fait l'objet d'un travail spécifique.

Les données manquantes, d'une manière générale, limitent la quantité d'information

disponible, entraînent une perte de puissance et peuvent être à l'origine d'estimations biaisées suivant leur type (cf. infra). Différentes méthodes statistiques ont été développées pour en tenir compte, qu'elles concernent l'outcome étudié, le facteur d'exposition ou des facteurs de confusion.

Si l'on considère une variable Y comportant des données manquantes et un vecteur de variables X qui sont associées à Y , on distingue classiquement différents mécanismes par lesquels les données peuvent être manquantes :

- Missing completely at random (MCAR) : la probabilité que Y est manquante est indépendante de la valeur de Y et des autres variables $P(Y_{\text{manquante}}|X, Y) = P(Y_{\text{manquante}})$;
- Missing at random (MAR) : la probabilité que Y est manquante est indépendante de la valeur de Y quand les autres variables sont prises en compte $P(Y_{\text{manquante}}|X, Y) = P(Y_{\text{manquante}}|X)$; l'ignorabilité désigne le fait que les données sont de type MAR et que les paramètres à l'origine du mécanisme par lequel les données sont manquantes sont différents des paramètres à estimer ;
- Missing not at random (MNAR ; ou not missing at random NMAR) : la probabilité que Y est manquante n'est pas indépendante de sa valeur ;

Les données peuvent être manquantes :

- selon un pattern dit monotone : si pour une observation i donnée, la valeur de x_i est manquante, alors elle doit être manquante pour toute variable x_j telle que $j > i$;
- ou selon un pattern dit non monotone ou arbitraire dans le cas contraire ;

La prise en compte des données manquantes dans les analyses peut se faire par :

- analyse des cas complets (listwise deletion) :

- seuls les cas sans aucune donnée manquante sur les variables du modèle sont inclus dans les analyses, ce qui génère une perte de puissance statistique;
- c'est la méthode généralement implémentée par défaut dans les logiciels ;
- si les données sont MCAR, cette méthode n'introduit pas de biais dans les estimations (les analyses se font sur un sous-échantillon) ; mais elle peut en introduire si les données sont MAR ;
- cette méthode est relativement robuste en cas de données MNAR (si elles n'affectent pas en même temps la variable à expliquer et les variables explicatives) ;
- analyse des cas disponibles (pairwise deletion) :
 - pour chaque variable, les cas sont exclus des analyses dès lors que la donnée est manquante sur cette variable ; mais inclus si la donnée n'est pas manquante (quel que soit le statut vis à vis des autres données du modèle);
 - cette méthode ne génère pas (ou peu) de biais si les données sont MCAR ;
- ajustement sur une variable indicatrice (création d'une catégorie supplémentaire « donnée manquante » pour une variable qualitative) ou sur variable binaire (création d'une variable à 2 classes : donnée présente ou donnée absente) :
 - permet d'utiliser toute l'information disponible ;
 - mais génère des estimations biaisées ;
- imputation conventionnelle (unique):
 - l'objectif est de remplacer la donnée manquante par une valeur estimée ;
 - la méthode la plus courante est le remplacement par la moyenne calculée sur les cas ayant des données complètes pour la variable considérée;

- conduit à des estimations biaisées en considérant les données imputées comme des données vraies sans tenir compte de la variabilité/incertitude sur ces données imputées ;
- maximum de vraisemblance :
 - l'objectif est d'obtenir comme paramètre d'estimation les valeurs qui, si elles étaient vraies, maximiseraient la probabilité d'observer ce qui a en fait été observé;
 - la fonction de vraisemblance exprime la probabilité des données en fonction des données elles-mêmes et des valeurs inconnues du paramètre estimateur du maximum de vraisemblance ;
 - pour obtenir l'estimateur du maximum de vraisemblance, il faut trouver la valeur du paramètre qui maximise la fonction de vraisemblance;
 - différentes méthodes permettent d'obtenir cette estimation du maximum de vraisemblance: algorithme expectation-maximisation, maximisation directe...
 - l'estimateur du maximum de vraisemblance est non biaisé (pour les grands échantillons), asymptotiquement efficace (pas de variation entre échantillons) et asymptotiquement normal;
 - une des limites de cette méthode est qu'elle nécessite d'estimer un modèle pour la distribution jointe de toutes les variables;
- imputation multiple [310] :
 - cette méthode est une extension de l'imputation unique avec pour objectif de prendre en compte la variabilité/l'incertitude sur la distribution des données manquantes et de permettre ainsi une inférence statistique valide;

- le principe général est d'abord de créer plusieurs sets de données avec des valeurs imputées pour les données manquantes, puis d'appliquer à chaque set de données imputé le modèle d'intérêt et enfin de combiner les estimations obtenues à partir de chaque set contenant les données imputées pour obtenir une estimation unique de l'association étudiée [310];
- si les données sont manquantes selon un pattern monotone, l'imputation peut se faire comme une séquence d'imputations univariées conditionnelles ;
- si les données sont manquantes selon un pattern arbitraire, une approche bayésienne doit être utilisée pour imputer les données manquantes, p.ex. méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov :
 - l'objectif de cette méthode est d'obtenir un échantillon aléatoire à partir de la distribution prédictive a posteriori des données manquantes sachant les données observées $P(Y_{\text{manquant}}|Y_{\text{observée}})$;
 - il est nécessaire de disposer d'un modèle complet pour la distribution jointe de toutes les variables ;
 - les valeurs imputées ne sont jamais utilisées comme prédicteurs pour imputer d'autres variables ;
 - la convergence vers la distribution a posteriori est obtenue par itérations successives ;
- les variables qui servent à imputer les données manquantes sur les données explicatives doivent comprendre toutes les variables incluses dans le modèle, dont la variable à expliquer; des variables auxiliaires peuvent aussi être utilisées (ce sont des variables qui sont associées aux variables à imputer ou à la probabilité qu'elles soient manquantes) ;

- les données manquantes sur la variable à expliquer doivent aussi être imputées s'il existe des variables auxiliaires fortement corrélées avec elle ;
- les conditions d'applicabilité de cette méthode sont :
 - les données manquantes doivent être de type MAR ;
 - l'échantillon doit être suffisamment large (>100 observations) ; pour les petits échantillons, il est nécessaire de faire des analyses de sensibilité en utilisant d'autres méthodes ;
 - en théorie, la proportion de données manquantes peut atteindre 90% ; mais plus il y a de données manquantes plus les hypothèses sur le type MAR des données doivent être solides et plus l'incertitude des estimations va être grande ;
- les valeurs imputées des variables binaires (codées 0/1) peuvent être n'importe quel nombre entier entre 0 et 1, parfois elles peuvent être <0 ou >1 ; s'il s'agit de variables explicatives, elles doivent être utilisées telles quelles dans le modèle sans être arrondies ; s'il s'agit d'une variable à expliquer qui doit rester binaire, il est alors nécessaire d'utiliser une autre méthode d'imputation;
- pour les variables catégorielles, il faut créer des variables binaires qui seront chacune imputée et incluse dans le modèle ; si la variable doit rester catégorielle, il faut recourir à une autre méthode d'imputation ;
- entre 5 et 20 imputations sont généralement suffisantes quand la fraction de données manquantes est peu élevée ;

Dans ce travail, la technique d'imputation multiple a été utilisée pour tenir compte des données manquantes sur l'âge paternel. L'âge paternel a été imputé dans 20 jeux de

données pour chacune des quatre CC séparément, en utilisant le statut cas/témoins, l'exposition à l'AMP, l'âge maternel et l'année de naissance (ou d'IMG). L'OR poolé (entre les 20 jeux de données) de l'association entre l'AMP et le risque de chaque CC a été estimé selon la méthode décrite par Rubin [310]. L'imputation de l'âge paternel en utilisant toutes les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique et profession) conduisait à des résultats similaires mais ne permettait pas d'imputer autant de données paternelles en raison d'une fréquence de données manquantes sur ces autres variables maternelles plus importante que pour l'âge maternel. Seuls les résultats pour les modèles incluant l'âge paternel imputé à partir de l'âge maternel sont présentés ici.

Aucun ajustement n'a été fait pour les comparaisons multiples [295, 296] (cf. Discussion générale pour une discussion détaillée).

Le seuil de significativité était fixé à 5%. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel Stata 11.

Résultats

1. Population d'étude

Après exclusion des cas ayant des données manquantes sur l'AMP (3% des cas), les quatre CC comprenaient de 353 à 444 cas (Tableau II-1, page 123). Une anomalie chromosomique associée était retrouvée pour 14,2% des cas d'HLHS, 3,2% des cas de TGA, 20,3% des cas de TOF et 10,5% des cas de CoA.

Le groupe témoins incluait 4 104 témoins malformés, après exclusion de ceux ayant des données manquantes sur l'AMP (3,4% des témoins) (Tableau II-1, page 123) et comprenait: 1 436 luxations congénitales de hanche, 824 pied-bots, 782 polydactylies, 517 angiomes, 381 anomalies cutanées, 164 syndactylies.

Tableau II-1. Comparaisons de l'exposition à l'AMP (toutes méthodes confondues entre les cas et les témoins).

		N	% exposition à l'AMP	p [†]
Témoins *		4 104	3,5	
Ensemble des cas	Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	353	2,8	0,491
	Transposition des gros vaisseaux	444	2,7	0,363
	Tétralogie de Fallot	395	6,6	0,002
	Coarctation de l'aorte	391	3,3	0,831
Cas sans anomalies chromosomiques associées	Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	303	2,6	0,413
	Transposition des gros vaisseaux	430	2,8	0,423
	Tétralogie de Fallot	315	7,3	0,001
	Coarctation de l'aorte	350	3,7	0,860

* Les maformations témoins incluait les cas isolés de : pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et luxation congénitale de la hanche.

† Comparaison de la fréquence d'exposition à l'AMP entre cas et témoins.

Le tableau II-2 (page 125) décrit les caractéristiques de la population d'étude (cas et témoins regroupés). L'âge moyen des mères était de 30,6 ans et 23,0% des mères avaient plus de 35 ans. L'âge moyen des pères était de 34,0 ans ; l'âge paternel était manquant pour 20,6% de la population. La catégorie «sans profession» était la catégorie professionnelle la plus fréquente chez les mères (27,2%). La majorité des mères (57,0%) était originaire de France. Une IMG était survenue pour 9,1% de l'ensemble de la population d'étude.

Tableau II-2. Caractéristiques de la population d'étude (cas et témoins regroupés).

	caractéristiques	n	% [§]
Mère	Age (année)		
	moyenne (DS)	30,6 (5,3)	
	médiane (25°p-75°p)	30 (27 - 34)	
	<20	81	1,4
	20 - 29	2 463	42,1
	30 - 34	1 965	33,6
	35 - 39	1 038	17,7
	≥ 40	310	5,3
	manquant	35	0,6
	Origine géographique		
	France	3 294	57,0
	Afrique du Nord	680	11,8
	Afrique Subsaharienne	713	12,3
	Autre	1 097	19,0
	manquant	108	1,8
	Profession		
	sans	1 523	27,2
	cadre	1 340	23,9
	intermédiaire	1 119	20,0
	employé / fonctionnaire	1 101	19,7
	Autre	515	9,2
	manquant	294	5,0
Père	Age (année)		
	moyenne (DS)	34,0 (6,6)	
	médiane (25°p-75°p)	33 (29 - 38)	
	<20	8	0,2
	20 - 29	1 167	25,0
	30 - 34	1 620	34,6
	35 - 39	1 015	21,7
	≥ 40	867	18,5
	manquant	1 215	20,6
	Origine géographique		
	France	3 122	57,3
	Afrique du Nord	655	12,0
	Afrique Subsaharienne	685	12,6
	Autre	991	18,2
	manquant	439	7,5
	Profession		
	sans	376	7,3
	cadre	1 942	37,8
	intermédiaire	757	17,7
	employé / fonctionnaire	611	12,0
	Autre	1 451	28,3
	manquant	755	12,8
Grossesse	Multiplicité		
	singletons	4 150	96,0
	jumeaux	160	3,7
	triplés	11	0,3
	Issue		
	mort-nés	53	0,9
AMP	nés vivants	5 305	90,0
	IMG	534	9,1
	Sans	5 511	96,4
	Inducteurs de l'ovulation seuls	103	1,8
	FIV	80	1,4
	ICSI	23	0,4
	Manquant	175	3,0

§ % calculés avec l'ensemble des cas et témoins sans données manquantes en dénominateur

Pour les cas d'HLHS, TGA et CoA, les caractéristiques des cas et des témoins étaient comparables pour la plupart, à l'exception des mères des cas de CoA plus fréquemment originaires d'Afrique du Nord que celles de témoins (Annexes A II-1, 2 et 4 pages 262, 263 et 265).

Pour les cas de TOF, la plupart des caractéristiques socio-démographiques différaient entre les cas et les témoins. Les mères des cas de TOF étaient significativement plus âgées (31,6 vs. 30,4 ans $p<0,001$), plus souvent originaires d'Afrique du Nord (17,8 vs. 10,2% $p<0,001$) et tendaient à être plus souvent dans la catégorie «sans profession» (30,9 vs. 26,6% $p=0,083$) que les mères des témoins (Annexe AII-3 page 264).

2. Risque de CC spécifique associé à l'AMP

Ensemble des cas de chaque CC

L'exposition à l'AMP (toutes méthodes confondues) était significativement plus fréquente pour les cas de TOF que les témoins (6,6% vs. 3,5%, $p=0,002$; Tableau II-1, page 123). L'exposition aux différentes méthodes d'AMP différait également de manière significative entre cas de TOF et témoins (Annexe A II-3 page 264); en particulier, 2,5% des cas de TOF étaient nés après FIV vs. 1,3% des témoins et 1,3% des cas de TOF étaient nés après ICSI vs. 0,3% des témoins ($p=0,004$).

Pour les trois autres CC, l'exposition à l'AMP ne différait pas de celle des témoins (Tableau II-1, page 123 et Annexes A II-1, 2 et 4 pages 262, 263 et 265). Aucun cas de TGA n'avait été enregistré après ICSI.

L'exposition à l'AMP (toutes méthodes confondues) était associée à une multiplication par un facteur 2,4 du risque de TOF après ajustement sur les caractéristiques maternelles et l'année de naissance (OR ajusté = 2,4 IC95% 1,5 – 3,7). Le risque de TOF restait stable après ajustement supplémentaire sur l'âge paternel (Tableau II-3, page 128).

Pour les trois autres CC, aucune association significative n'était observée avec l'AMP (Tableau II-3, page 128) et les OR étaient généralement proches de 1,0.

Tableau II-3. Analyses de l'association entre l'AMP (toutes méthodes confondues) et quatre CC spécifiques.

	CC	AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%
Ensemble des cas	Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	0,8	0,4 - 1,5	0,8	0,4 - 1,8
	Transposition des gros vaisseaux	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	0,8	0,4 - 1,4	0,7	0,4 - 1,4
	Tétralogie de Fallot	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	1,9	1,3 - 3,0	2,4	1,5 - 3,7
	Coarctation de l'aorte	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	0,9	0,5 - 1,7	1,1	0,6 - 2,0
	Cas sans anomalies chromosomiques associées	Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	Sans	1,0	réf.	réf.
			Toutes méthodes confondues	0,7	0,4 - 1,5	0,3 - 1,7
		Transposition des gros vaisseaux	Sans	1,0	réf.	réf.
			Toutes méthodes confondues	0,8	0,4 - 1,4	0,4 - 1,4
		Tétralogie de Fallot	Sans	1,0	réf.	réf.
			Toutes méthodes confondues	2,2	1,4 - 3,4	1,6 - 4,2
		Coarctation de l'aorte	Sans	1,0	réf.	réf.
			Toutes méthodes confondues	1,1	0,6 - 1,9	0,6 - 2,2

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec l'une des quatre CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et luxation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG).

Les trois méthodes d'AMP étudiées étaient associées à une augmentation significative du risque de TOF (Tableau II-4, page 130). En particulier, l'ICSI était associée à une augmentation par un facteur 3,0 du risque de TOF après ajustement sur les caractéristiques maternelles et l'année de naissance (OR ajusté = 3,0 IC95% 1,0 – 8,9). La FIV ne semblait pas associée à un risque de TOF plus élevé en comparaison à celui associé aux IO (pour la FIV: OR ajusté = 2,0 IC95% 1,0 – 4,2; pour les IO: OR ajusté = 2,5 IC95% 1,3 – 4,8).

Pour les trois autres CC spécifiques, aucune association statistiquement significative n'était observée (Tableau II-4, page 130). On observait néanmoins une augmentation non significative du risque d'HLHS associé à l'ICSI (ORa=1,6 IC95% 0,3-7,2) alors qu'aucune augmentation n'était observée pour les IO ou la FIV.

L'ICSI était également associée à une augmentation non statistiquement significative du risque non ajusté de CoA (OR=2,4 IC95% 0,7-8,5) mais cette association disparaissait après ajustement sur les caractéristiques maternelles (ORa=1,2, IC95% 0,2-5,6).

L'ajustement supplémentaire sur l'âge paternel imputé ne modifiait pas de manière notable les estimations précédentes (Annexes A II-5 et 6 pages 266 et 267).

Tableau II-4. Analyses de l'association entre les différentes méthodes d'AMP et les quatre CC spécifiques.

CC	AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%
Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,7	0,3 - 1,9	0,9	0,3 - 2,5
	FIV	0,6	0,2 - 2,0	0,5	0,1 - 2,3
	ICSI	1,8	0,4 - 7,9	1,6	0,3 - 7,2
	FIV + ICSI	0,8	0,3 - 2,1	0,8	0,3 - 2,3
Transposition des gros vaisseaux	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,6	0,2 - 1,5	0,6	0,2 - 1,7
	FIV	1,2	0,5 - 2,6	1,0	0,4 - 2,5
	ICSI	/	/	/	/
	FIV + ICSI	/	/	/	/
Tétralogie de Fallot	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,5	0,8 - 2,9	2,5	1,3 - 4,8
	FIV	2,0	1,0 - 3,9	2,0	1,0 - 4,2
	ICSI	4,1	1,5 - 11,6	3,0	1,0 - 8,9
	FIV + ICSI	2,4	1,3 - 4,2	2,3	1,2 - 4,2
Coarctation de l'aorte	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,7	0,3 - 1,7	1,0	0,4 - 2,6
	FIV	1,0	0,4 - 2,4	1,1	0,4 - 2,9
	ICSI	2,4	0,7 - 8,5	1,2	0,2 - 5,6
	FIV + ICSI	1,2	0,6 - 2,6	1,1	0,5 - 2,6

*l'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec l'une des quatre CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et luxation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG).

CC spécifiques sans anomalies chromosomiques associées

Les associations observées pour les CC sans anomalies chromosomiques associées étaient similaires (ou légèrement supérieures) à celles observées pour l'ensemble des cas (i.e. les analyses présentées supra pour les CC avec et sans anomalies chromosomiques analysées ensemble; Tableaux II-3, page 128 et II-5, page 132; Annexes A II-5 et 7 pages 266 et 268).

Tableau II-5. Analyses de l'association entre les différentes méthodes d'AMP et les quatre CC spécifiques sans anomalies chromosomiques associées.

CC	AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%
Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,7	0,3 - 1,9	0,8	0,2 - 2,5
	FIV	0,5	0,1 - 2,0	0,3	0,0 - 2,4
	ICSI	2,1	0,5 - 9,2	1,8	0,4 - 8,4
	FIV + ICSI	0,8	0,3 - 2,2	0,7	0,2 - 2,3
Transposition des gros vaisseaux	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,6	0,2 - 1,5	0,6	0,2 - 1,8
	FIV	1,2	0,5 - 2,7	1,1	0,5 - 2,6
	ICSI	/	/	/	/
	FIV + ICSI	/	/	/	/
Tétralogie de Fallot	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,6	0,8 - 3,2	2,3	1,1 - 4,8
	FIV	2,2	1,1 - 4,5	2,5	1,2 - 5,2
	ICSI	5,2	1,8 - 14,7	3,7	1,3 - 10,9
	FIV + ICSI	2,8	1,6 - 5,0	2,8	1,5 - 5,2
Coarctation de l'aorte	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,8	0,3 - 1,9	1,1	0,4 - 2,8
	FIV	1,1	0,4 - 2,7	1,3	0,5 - 3,3
	ICSI	2,7	0,8 - 9,6	1,3	0,3 - 6,1
	FIV + ICSI	1,4	0,7 - 2,9	1,3	0,6 - 2,9

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec l'une des quatre CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et luxation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG).

Discussion

A partir des données en population du Registre des malformations de Paris et d'une cohorte d'enfants porteurs de CC, nous avons évalué le risque de 4 CC spécifiques associé à différentes méthodes d'AMP. Nous avons observé que l'AMP (toutes méthodes confondues) était associée à une multiplication par un facteur 2,4 du risque de tétralogie de Fallot. Des variations étaient observées selon la méthode d'AMP, en particulier l'ICSI était associée à une multiplication par 3,0 du risque de tétralogie de Fallot, qui semblait plus importante que pour les autres méthodes (bien que non testée sur un plan statistique). Aucune association statistiquement significative n'était observée pour les trois autres CC spécifiques étudiées. Cependant une augmentation (non significative) du risque d'HLHS était également observée pour l'ICSI alors qu'aucune augmentation n'était retrouvée pour les IO ou la FIV.

Cette association spécifique entre l'AMP et la TOF vient renforcer les résultats obtenus pour les analyses par catégories de CC, en particulier l'association qui était observée entre AMP et «malformations de la crête neurale cardiaque et du ventricule droit à double issue», la tétralogie de Fallot faisant partie de cette catégorie de CC (cf. Chapitre I pour une présentation de la classification en catégories et les résultats des analyses par catégorie). Quand les analyses étaient restreintes aux cas sans anomalies chromosomiques associées les estimations observées restaient comparables, ce qui suggère que l'association observée entre AMP et tétralogie de Fallot n'est pas due à l'association existante entre AMP et anomalies chromosomiques d'une part et entre anomalies chromosomiques et tétralogie de Fallot d'autre part.

Les mécanismes de tératogénèse chez les enfants conçus par AMP ne sont pas connus,

même si différentes hypothèses ont été formulées comme le rôle de la manipulation des gamètes et des embryons ou des milieux de culture cellulaire (cf. Introduction). Les anomalies d'empreinte génomique (par ex. syndromes de Wiedman-Beckwith ou d'Angelman [159, 160]) observées chez certains enfants nés après AMP [177, 233, 276, 278-283] et que l'on sait impliquées dans la morphogénèse cardiaque [12, 161] ne sont pas susceptibles d'expliquer la totalité des associations observées dans cette étude.

Les mécanismes physiopathologiques de survenue d'une tétralogie de Fallot au cours du développement embryonnaire sont complexes et mal connus [305, 311]. L'implication d'anomalies d'empreinte génomique [6, 7, 12, 312] et d'anomalies de migration ou de prolifération des cellules de la crête neurale cardiaque ont été suggérées [9, 311]. Parmi les trois autres CC spécifiques étudiées, aucune n'est connue pour avoir comme origine une anomalie des cellules de la crête neurale cardiaque. En particulier, la transposition des gros vaisseaux est une anomalie des voies d'éjection qui, même si elle est souvent classée parmi les malformations dites conotroncales, n'appartient pas à proprement parler à cette catégorie de cardiopathies [70] et la migration et la prolifération des cellules de la crête neurale cardiaque apparaît normale dans cette CC [5, 313]. Pour étayer cette hypothèse d'une implication des cellules de la crête neurale cardiaque dans le risque de TOF chez les enfants conçus par AMP, nous avons mené des analyses complémentaires portant sur trois autres CC plus rares supposées avoir également leur origine dans une anomalie de développement des cellules de la crête neurale cardiaque (TOF + atrésie pulmonaire, TOF + valve pulmonaire absente et tronc artériel commun). Nous avons observé une augmentation globale du risque de ces malformations associé à l'AMP, mais les effectifs étaient petits et les intervalles de confiance larges, et des analyses séparées pour les différentes méthodes d'AMP n'étaient pas faisables.

1. Comparaison à la littérature publiée

Seules trois études publiées donnent des estimations du risque de CC spécifiques associé à l'AMP.

Anthony [239] a retrouvé des augmentations non significatives du risque de HLHS, TOF, CIV, TGA associé à l'AMP (FIV+ICSI). Mais cette étude comporte plusieurs limites méthodologiques, en particulier les effectifs de CC spécifiques sur lesquels ces analyses se basent sont très petits (1 cas de TGA, 1 cas de TOF, 1 cas d'HLHS, 4 cas de CIV parmi les exposés).

Deux études cas-témoins récentes [255, 256], basées sur un échantillon large issu de plusieurs registres américains, ont évalué le risque d'une sélection de catégories CC spécifiques associé à l'AMP (définie au sens restreint où il y a manipulation des gamètes/embryons) et au clomiphène utilisé seul comme IO. Les témoins étaient des enfants non malformés issus de la même population.

Une augmentation du risque de certaines CC spécifiques a été observée après induction de l'ovulation par clomiphène [256]. Les auteurs trouvaient des associations statistiquement significatives pour les CIV (CIV périmembraneuses ORa=1,5 IC95%1,0-2,3; CIV musculaires ORa=4,9 IC95%1,4-16,8), les CIA (ORa=1,5 IC95% 1,0-2,3), la CoA (ORa=1,8 IC95% 1,1-3,0), et des augmentations non significatives pour la sténose aortique (ORa=1,9 IC95% 0,9-4,0), la sténose de la valve pulmonaire (ORa=1,3 IC95%0,7-2,2) et le HLHS (ORa=1,3 IC95% 0,6-2,8). Nous n'avons pas retrouvé d'association entre les IO et la TGA,

le HLHS et la CoA. Cependant, nos données ne permettent pas des analyses selon la molécule utilisée pour l'induction et l'absence d'association observée avec les IO et ces trois CC spécifiques n'exclut pas une association plus particulière pour le clomiphène. L'étude de Reefhuis [256] ne retrouvait pas d'augmentation du risque de TOF (ORa=1,1 IC95% 0,6-2,1) ; mais une association entre la TOF et les autres inducteurs que le clomiphène ne peut être exclue.

Dans la deuxième étude [255], les auteurs retrouvaient, chez les singletons, une augmentation statistiquement significative du risque de CIA (ORa=3,0 IC95% 1,5-6,1), de CIV+CIA (ORa=2,8 IC95% 1,2-7,0) associée à l'AMP (dans la définition donnée plus haut). Une augmentation non significative du risque de TOF (OR ajusté = 1,6 IC95% 0,6-4,3) était également observée; la force de l'association semblait néanmoins moindre que dans notre étude, même si nos résultats ne sont pas directement comparables en raison de la stratification sur la multiplicité et de la définition de l'AMP. Les analyses pour les grossesses multiples ne retrouvaient aucune augmentation statistiquement significative du risque de CC spécifiques, cependant l'AMP était associée à une multiplication par 1,7 du risque de CIA (ORa=1,7 IC95% 0,7-3,9). Ces résultats font suggérer aux auteurs le rôle possible des grossesses multiples sur le chemin causal entre l'AMP et le risque de malformations. Ce point particulier des grossesses multiples sera développé au Chapitre III.

2. Limites

L'existence de données manquantes peut conduire à un biais dans l'estimation des odds. Concernant la variable d'exposition à l'AMP, l'existence de données manquantes peut entraîner un biais si la distribution de l'exposition est différente entre les sujets chez qui cette

variable est renseignée et ceux chez qui cette variable est manquante; nous n'avons cependant pas d'argument pour penser que la distribution de l'exposition à l'AMP puisse être différente. Si la distribution de l'exposition à l'AMP n'est pas différente, l'existence de données manquantes génère alors une perte de puissance. Globalement, la fréquence des données manquantes pour les variables maternelles et l'exposition à l'AMP reste faible dans cette étude (<5%). Devant un faible pourcentage de données manquantes, il n'est pas recommandé de mettre en œuvre des techniques de prise en compte spécifique.

Concernant les données paternelles, la fréquence de données manquantes est bien plus élevée que pour les données maternelles. Les caractéristiques paternelles étant corrélées aux caractéristiques maternelles, elles sont partiellement prises en compte par l'ajustement sur les données maternelles. L'ajustement pour l'âge paternel se justifiait par son association avec l'ICSI. Un défaut d'ajustement sur l'âge paternel pourrait conduire à une surestimation de l'association entre CC et AMP, en particulier pour l'ICSI, indiquée plus fréquemment, bien que non exclusivement, en cas d'infertilité d'origine masculine. Pour tenir compte de ces données manquantes, nous avons utilisé la technique d'imputation multiple [310] pour les données manquantes sur l'âge paternel. Nous avons fait l'hypothèse que ces données étaient de type MAR, c'est à dire que la probabilité que l'âge paternel est manquant ne dépend pas de sa valeur (non observée) conditionnellement aux autres caractéristiques paternelles (ou maternelles) ou à d'autres facteurs. Cette hypothèse nous semble raisonnable et nous n'avons pas de raison a priori ou de raisons empiriques pour la rejeter. Nous avons également considéré que l'âge paternel était manquant selon un pattern non monotone. Les estimations obtenues dans les modèles ajustés sur l'âge paternel imputé étaient comparables à celles des modèles sans ajustement sur la variable âge paternel. Cette stabilité des estimations est également un argument qui renforce la spécificité des

associations entre l'AMP et le risque de TOF observées dans notre travail. Les autres caractéristiques paternelles (origine géographique et profession) n'ont cependant pas pu être imputées en raison de données manquantes sur les variables utilisées pour imputer. Un biais résiduel reste donc possible, qui peut être également lié à d'autres caractéristiques (paternelles, maternelles ou autres).

Conclusion

Nous avons observé, que les cas de TOF étaient plus fréquemment conçus après AMP. L'AMP (toutes méthodes confondues) était associée à une augmentation par un facteur 2,4 du risque de TOF après ajustement sur les données sociodémographiques maternelles (âge, profession et origine géographique), l'âge paternel et l'année de naissance (ou d'IMG). L'ICSI était spécifiquement associée à une multiplication par 3 du risque de TOF.

Aucune association statistiquement significative n'était observée entre l'AMP et les trois autres CC spécifiques étudiées et la plupart des OR étaient proches de 1,0. Une augmentation (non significative) du risque d'HLHS était cependant observée pour l'ICSI alors qu'aucune augmentation n'était retrouvée pour les IO ou la FIV.

Cette étude ne permet pas d'évaluer dans quelle mesure les associations observées entre le risque de TOF et l'AMP peuvent être dues à des effets causaux (directs) de l'AMP, du terrain d'infertilité des couples qui conçoivent par AMP, ou d'autres facteurs.

Les bases développementales de l'association spécifique observée entre le risque de TOF et l'AMP, plus particulièrement l'ICSI, et l'implication potentielle des cellules de la crête neurale cardiaque, doivent faire l'objet d'études plus poussées.

Chapitre III : Rôle des grossesses multiples dans l'association entre assistance médicale à la procréation et cardiopathies congénitales, à travers l'exemple de la tétralogie de Fallot

Introduction

L'AMP est associée au risque de survenue de grossesses multiples, principalement par ovulation multiple (après induction de l'ovulation) ou transfert de deux (ou plus) œufs/embryons en FIV ou ICSI; cependant, même si les mécanismes en sont mal compris, la FIV et l'ICSI sont également associées à une fréquence de jumeaux monozygotes plus importante que pour les grossesses spontanées [200-202].

Les données de la littérature suggèrent par ailleurs que les grossesses multiples pourraient être associées indépendamment au risque de malformations congénitales [134, 314], sans que les mécanismes physiopathologiques ne soient clairement identifiés (facteurs placentaires, contraintes mécaniques...). Il existe peu de données publiées sur l'association entre grossesses multiples et CC [135-139, 315-318], et plus particulièrement pour les CC spécifiques [135, 318].

Dans l'évaluation du risque de malformations (ou d'autres outcomes périnataux) chez les enfants conçus par AMP, le rôle de la multiplicité n'a soit pas été considéré (ce qui est le cas dans la plupart des études, qui ont porté sur l'ensemble des grossesses singletons et

multiples confondues), soit, plus rarement, les auteurs ont conduit des analyses stratifiées [176, 185, 187, 188, 192, 207, 213, 240, 246, 251, 253, 255, 256, 299, 319-321].

Objectifs

Dans ce travail, nous avons évalué l'effet médiateur de la multiplicité dans la relation entre l'exposition à l'AMP et le risque de CC au moyen d'analyses de cheminement (path-analysis) basées sur une approche contrefactuelle, et en l'illustrant par l'association spécifique observée entre la TOF et les différentes méthodes d'AMP décrite dans le chapitre précédent [322].

Matériels et méthodes

1. Source de données

Les données utilisées pour ces analyses proviennent à la fois du Registre des malformations congénitales de Paris pour la période 1987-2009 et de l'étude Epicard (cf. "Sources des données" pour une description détaillée).

2. Design

Il s'agit d'une étude cas-témoins, avec témoins malformés, dont la méthodologie a été

décrite au Chapitre I.

Les cas sont les enfants/fœtus porteurs de TOF [305-308].

3. Variable principale à expliquer

La variable principale à expliquer est le risque, «odds», de TOF.

4. Variable explicative principale

La variable explicative principale était la variable AMP considérée: i) en 2 classes (AMP oui/non), ii) en 3 classes (non, inducteurs de l'ovulation seuls IO, FIV + ICSI) et iii) en 4 classes (non, IO seuls, FIV, ICSI). Les données disponibles sur l'exposition à l'AMP sont extraites des dossiers médicaux des mères (données qui ont été recueillies lors de l'interrogatoire des mères par le personnel médical).

5. Variables d'ajustement

Les variables considérées comme facteurs de confusion potentiels incluent: des caractéristiques maternelles (âge, profession, origine géographique), l'âge paternel et l'année de naissance ou d'interruption. Ces variables maternelles et paternelles sont connues pour être associées au recours à l'AMP et au risque de survenue de malformations, sans que leur véritable effet soit établi avec exactitude [92, 107, 109-117]. La variable profession était codée selon la classification INSEE, en 5 catégories: sans profession,

cadre, profession intermédiaire, fonctionnaire et commerçant. L'origine géographique était classifiée en 4 catégories: France, Afrique du Nord, Afrique Subsaharienne et autre.

6. Analyses statistiques

Les méthodes statistiques descriptives usuelles ont été utilisées: moyennes, médianes, proportions. Les comparaisons univariées des différences entre groupes ont fait appel au test du Chi-2 ou au test de Student.

En épidémiologie d'une manière générale, et en épidémiologie périnatale en particulier, la prise en compte des effets des covariables devrait faire l'objet d'une stratégie d'analyse adaptée aux relations existant ou pouvant exister entre la variable d'exposition, l'outcome et les dites covariables. Des associations qui semblaient paradoxales (p.ex. effet protecteur du tabagisme maternel sur la mortalité des enfants nés avec un petit poids de naissance) ont ainsi été expliquées par le défaut de prise en compte de relations entre les variables considérées [323].

Les effets potentiels d'une covariable Z (ou d'un set de covariables) dans la relation entre une exposition X et un outcome Y peuvent être évalués de manière simpliste en terme de confusion, d'interaction ou de médiation, illustrés sur la figure III-1 (page 147). A ces trois concepts correspondent différentes techniques statistiques développées pour prendre en compte l'effet de Z, selon qu'elles sont mises en œuvre a priori (p.ex. l'appariement, la randomisation) ou a posteriori (p.ex. l'ajustement ou la stratification).

Définie de manière classique, la confusion prend en compte l'existence d'une association d'une part entre la covariable Z et l'exposition X et d'autre part entre Z et l'outcome Y considéré (chez les non-exposés). Si Z est une variable de confusion dans la relation entre X et Y, la mesure de l'association brute est considérée comme biaisée (non-valide) pour estimer l'effet global entre X et Y. La question est alors de savoir quelle mesure d'association peut être retenue pour évaluer la relation globale entre X et Y [324].

Deux autres conceptions de la confusion existent: la collapsibilité et l'approche contrefactuelle [324-326].

La mesure d'association de la relation entre X et Y est dite strictement collapsible si elle est constante entre les strates de Z et égale à la valeur brute de cette mesure d'association. Dans le concept de collapsibilité, la confusion (ou non-collapsibilité) est définie par le fait que la mesure d'association de la relation entre X et Y est identique entre les strates de Z, mais différente de l'association brute [326]. Dans ce cas, Z est dite variable de confusion dans l'association brute entre X et Y ; la mesure d'association entre X et Y par strate peut alors être considérée comme valide pour estimer la relation globale entre X et Y (la force de relation). Il est à noter que la notion de collapsibilité dépend du type de mesure d'association considéré. Enfin, si la non-collapsibilité est souvent confondue avec la définition classique de la confusion, il peut y avoir non-collapsibilité sans confusion et confusion sans non-collapsibilité [326].

L'approche contrefactuelle est, elle, basée sur le concept d'outcomes potentiels dans une population donnée, pour laquelle différents outcomes peuvent survenir selon qu'elle est exposée ou non [324]. Si l'on considère que la population cible est la population exposée à

X, alors un des outcomes potentiels Y est survenu et sa probabilité p_1 est celle qui est observée. Si maintenant, on fait l'hypothèse que la population cible était en fait non-exposée à X, la probabilité de survenue de l'outcome Y sera notée p_1^* . p_1^* est une probabilité dite contrefactuelle puisqu'elle se réfère à une situation hypothétique où, contrairement aux faits, la population cible ne serait pas exposée. p_1^* est ainsi la probabilité de l'outcome Y dans la population non exposée contrefactuelle. p_1^* ne peut pas être observée au niveau individuel mais une valeur (moyenne) au niveau de la population peut être estimée. Dans l'approche contrefactuelle, la confusion est définie par $p_1^* \neq p_0$, où p_0 désigne la probabilité de l'outcome dans la population non exposée réelle (qui est observée). La population non exposée contrefactuelle représente le groupe de comparaison idéal avec la population exposée. Contrairement aux définitions classique et de collapsibilité, la confusion est définie au niveau de la population entière (sans tenir compte des strates de Z) et ne repose pas sur la mesure d'association. Cette approche contrefactuelle est aussi une aide pour formuler des hypothèses sur les relations causales et les mécanismes biologiques à l'œuvre [327-329].

L'interaction est définie par le fait que la relation (la mesure d'association) entre X et Y varie selon les classes (strates) de Z.

Enfin, la médiation considère la covariable Z comme un facteur intermédiaire ou médiateur sur le chemin (causal ou supposé causal) entre X et Y; la médiation permet donc d'évaluer si une partie (ou la totalité) de l'effet de X sur Y passe par l'effet de X sur Z (puis par l'effet de Z sur Y) [329]. Dans une approche « classique », l'analyse de médiation consiste à comparer les coefficients des modèles de régression de Y sur X ajustés et non-ajustés sur la variable médiatrice (Z). Le coefficient associé à X est interprété comme l'effet direct de X sur Y dans le modèle ajusté sur Z et comme l'effet total dans le modèle non-ajusté. La

proportion de l'effet total expliqué par le médiateur est obtenue par la différence (ou, selon le modèle d'analyse, le produit ou le rapport) entre les effets non ajusté et ajusté [330]. Cette approche classique a été initialement développée pour les modèles linéaires et elle demeure valide dans ce cas s'il n'y a pas d'effets d'interaction. Les études de simulation ont clairement démontré que, pour les modèles autres que linéaires, cette approche classique conduisait à des biais dans l'estimation de l'effet de la variable médiatrice, en particulier pour les petits échantillons [331-333]. L'analyse de la médiation par une approche contrefactuelle permet, elle, d'obtenir des estimations non ou moins biaisées dans le cas de modèles autres que linéaires [332, 334].

Différentes méthodologies statistiques existent pour analyser le rôle médiateur d'une variable (équations structurelles, analyses de cheminement, diagrammes acycliques...) [325]. Les analyses de cheminement (path-analysis) ont pour objectif de fournir des estimations de la mesure d'association et de la significativité de relations entre variables dont on fait l'hypothèse qu'elles sont causales. On peut illustrer ces hypothèses a priori sur un diagramme (cf. figure III-1, page 147), où la relation entre deux variables est résumée par le sens de la flèche qui les relie et le signe négatif ou positif de cette relation ; de la même manière un diagramme peut résumer les résultats des analyses, en reportant les coefficients de chaque association. Dans le cas d'une variable médiatrice, le diagramme de cheminement reporte les effets direct et indirect.

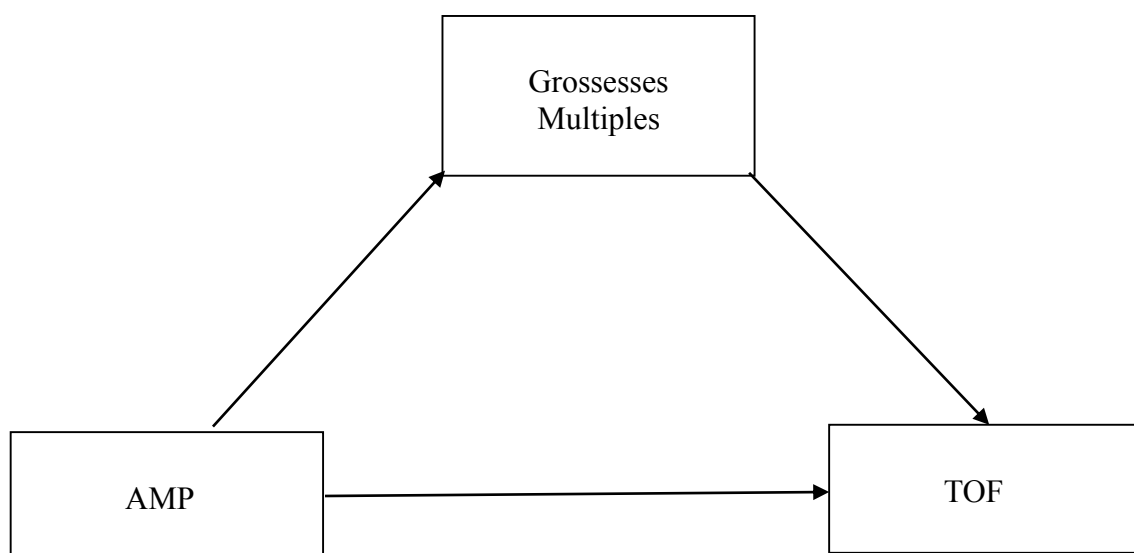


Figure III-1. Décomposition de l'effet total de l'AMP sur le risque de TOF en un effet direct et un effet indirect médié par la multiplicité.

Pour évaluer le rôle des grossesses multiples dans l'association entre AMP et tétralogie de Fallot, nous avons choisi de considérer la multiplicité comme un médiateur dans cette association (cf. figure III-1, page 147). Nous avons conduit des analyses par régression logistique basée sur un modèle par analyses de cheminement (path-analysis), pour décomposer l'effet total associé à l'AMP sur le risque de TOF en un effet indirect (celui qui serait médié par l'association entre AMP et grossesses multiples) et un effet direct (cf. figure III-1). Cette méthodologie a initialement été développée par Erikson [335] dans le domaine des sciences sociales, puis généralisée par Buis [331] et implémentée dans Stata avec la commande "ldecomp".

Cette méthode se base sur une approche contrefactuelle de la causalité et de la confusion (cf. supra, [327, 328, 336, 337]), qui peut se formuler comme la réponse à la question « Quel serait le risque de TOF associé à l'AMP si les enfants conçus par AMP avaient le même risque de grossesses multiples que les enfants issus de conception spontanée ? ». Alternativement, l'approche contrefactuelle peut se formuler par la question : « Quel serait le risque de TOF associé à l'AMP si les enfants issus de conception spontanée avaient le même risque de grossesses multiples que les enfants conçus par AMP ? »[331, 335].

Pour une variable X binaire, les étapes de l'analyse pour obtenir les estimations des effets direct, indirect et total sont les suivantes :

1. estimer une régression logistique de Y sur X et Z (éventuellement avec un terme d'interaction entre X et Z);
2. estimer, pour chaque individu, le log-odds de la réalisation de Y=1 puis les transformer en probabilités;

3. calculer, pour chaque classe de X, la probabilité prédite moyenne de réalisation de Y=1 et transformer ces probabilités en log-odds; la différence entre ces log-odds entre les classes de X représente l'effet total;
4. en faisant l'hypothèse contrefactuelle que les individus X=1 sont en fait des individus X=0, estimer, pour chaque individu X=1, le log-odds de réalisation de Y=1 et les transformer en probabilités;
5. calculer la valeur moyenne de ces probabilités; cette valeur représente la probabilité contrefactuelle de réalisation de Y=1 pour les individus X=1 s'ils avaient la distribution de Z fixée à celle des individus X=0; ces probabilités sont ensuite transformées en log-odds;
6. les individus X=1 et ce groupe contrefactuel diffèrent pour la distribution de Z, en tenant constantes les probabilités de réalisation de Y=1 conditionnellement à X et Z; la comparaison de ces groupes donne l'effet de X sur Y selon la différence dans la distribution de Z, c'est à dire l'effet indirect;
7. les individus X=0 et le groupe contrefactuel diffèrent pour les probabilités de Y=1 conditionnellement à X et Z, en tenant constante la distribution de Z; la comparaison de ces groupes donne l'effet de X sur Y en en contrôlant la distribution de Z, c'est à dire l'effet direct;

La décomposition des effets total, direct et indirect est résumée par les équations:

1) en terme d'odds-ratio: effet total = effet indirect x effet direct

$$\frac{Ox = 1, z | x = 1}{Ox = 0, z | x = 0} = \frac{Ox = 1, z | x = 0}{Ox = 0, z | x = 0} \times \frac{Ox = 1, z | x = 1}{Ox = 1, z | x = 0}$$

2) en terme de log odds-ratio: effet total = effet indirect + effet direct

$$\ln\left(\frac{O_{x=1,z|x=1}}{O_{x=0,z|x=0}}\right) = \ln\left(\frac{O_{x=1,z|x=0}}{O_{x=0,z|x=0}}\right) + \ln\left(\frac{O_{x=1,z|x=1}}{O_{x=1,z|x=0}}\right)$$

où

$O_{x=1,z|x=1}$ représente l'odds de réalisation de $Y=1$ pour les individus $X=1$

et

$O_{x=1,z|x=0}$ représente l'odds contrefactuel de réalisation de $Y=1$ pour les individus $X=1$ s'ils avaient comme distribution de Z celle des individus $X=0$

Cette méthode peut être étendue à des variables X à plusieurs classes, des comparaisons 2 à 2 sont alors faites. Les déviations standard des estimations des effets total, indirect et direct peuvent être obtenues par bootstrap.

Dans le cas d'une exposition binaire, deux estimations différentes des effets direct et indirect peuvent être obtenues selon que l'une ou l'autre des deux hypothèses contrefactuelle énoncées ci-dessus est considérée. Les deux estimations obtenues pour chacun des effets peuvent être différentes, même si généralement elles sont très proches.

Une estimation de la taille d'effet de l'effet indirect, exprimée en pourcentage de l'effet total peut être calculée à partir des coefficients de régression. L'effet indirect n'est pas une proportion de l'effet total, ce qui peut conduire à un rapport effet indirect/effet total supérieur à 100% ; et les effets direct et indirect peuvent avoir des sens opposés, ce qui peut conduire à un rapport effet indirect/effet total négatif. Une possibilité offerte par la méthode de Buis

est de reporter la moyenne des deux estimations de la taille d'effet de l'effet indirect.

Dans notre étude les deux estimations étaient très similaires et nous rapportons les estimations correspondant à la première hypothèse contrefactuelle (« Quel serait le risque de TOF associé à l'AMP si les enfants conçus par AMP avaient le même risque de grossesses multiples que les enfants issus de conception spontanée ? »).

Aucun ajustement n'a été fait pour les comparaisons multiples [295, 296] (cf. Discussion générale pour une discussion détaillée).

Le seuil de significativité était fixé à 5%. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel Stata 11.

Résultats

1. Population d'étude

La population d'étude incluait 404 cas de TOF, la variable AMP étant renseignée pour 97,8% (n=395) d'entre eux. Des anomalies chromosomiques étaient retrouvées pour 20,3% (n = 80) des cas de TOF. Le groupe témoins était constitué de 4250 fœtus, la variable AMP étant renseignée pour 96,6% (n=4104) d'entre eux. Le groupe témoins incluait 35,0% (n=1 436) de luxations congénitales de hanche, 20,0% (n=824) de pied-bots, 19,1% (n=782) de polydactylies, 12,6% (n=517) d'angiomes, 9,3% (n=38) d'anomalies du tégument, et 4,0% (n=164) de syndactylies.

Le tableau III-1 (page 153) présente la comparaison des caractéristiques des cas de TOF et des témoins. Cas et témoins différaient pour la plupart des caractéristiques. En particulier, les mères des cas de TOF étaient plus âgées que les mères des témoins (31,6 vs. 30,4 ans, $p<0,001$), et plus souvent originaires d'Afrique du Nord (17,8 vs. 10,2%, $p<0,001$). Les mort-nés et les IMG étaient plus fréquentes pour les cas de TOF que pour les témoins (4,6 vs. 0,2% et 29,3% vs. 0,2% respectivement, $p<0,001$).

Les cas de TOF avaient été plus souvent conçus par AMP (toutes méthodes combinées) que les témoins (6,6 vs. 3,5%, $p=0,002$). L'exposition aux différentes méthodes d'AMP différait également de manière significative entre cas et témoins. En particulier, 1,3% des cas de TOF avaient été conçus par ICSI vs. 0,3% des témoins ($p<0,001$).

Tableau III-1. Comparaison des caractéristiques des cas de TOF et des témoins.

caractéristiques		tétralogie de Fallot		témoins		p
		n	% [§]	n	% [§]	
Mère	Age (année) moyenne (DS)		31,6 (5,5)		30,4 (5,2)	<0,001
	médiane (25°p-75°p)		31 (28 - 36)		30 (27 - 34)	
	<20	3	0,8	57	1,4	0,001
	20 - 29	141	36,6	1 796	43,5	
	30 - 34	123	32,0	1 391	33,7	
	35 - 39	88	22,7	686	16,6	
	≥ 40	30	7,8	196	4,8	
	manquant	4	1,0	23	0,6	<0,001
	Origine géographique					
	France	189	49,5	2 353	57,9	
	Afrique du Nord	68	17,8	413	10,2	
	Afrique Subsaharienne	38	10,0	545	13,4	
	Autre	87	22,8	753	18,5	0,083
	manquant	7	1,8	85	2,1	
	Profession					
	sans	108	30,9	1 070	26,6	
	cadre	80	22,9	954	23,7	
	intermédiaire	60	17,1	837	20,8	
	employé / fonctionnaire	65	18,6	843	21,0	
	Autre	37	10,6	315	7,8	0,006
	manquant	39	10,0	130	3,1	
Père	Age (année) moyenne (DS)		35,0 (6,6)		33,8 (6,6)	0,006
	médiane (25°p-75°p)		34 (30 - 39)		33 (29 - 38)	
	<20	1	0,3	6	0,2	0,013
	20 - 29	56	19,2	876	25,9	
	30 - 34	92	31,5	1 175	34,8	
	35 - 39	76	26,0	716	21,2	
	≥ 40	67	23,0	604	17,9	
	manquant	97	24,9	772	18,6	<0,001
	Origine géographique					
	France	170	48,6	2 265	58,5	
	Afrique du Nord	63	18,0	397	10,3	
	Afrique Subsaharienne	39	11,1	523	13,5	
	Autre	78	22,3	684	17,7	0,012
	manquant	39	10,0	280	6,8	
	Profession					
	sans	24	8,0	279	7,5	
	cadre	100	33,1	1 425	38,2	
	intermédiaire	44	14,6	556	14,9	
	employé / fonctionnaire	27	8,9	472	12,7	0,036
	Autre	107	35,4	998	26,8	
	manquant	87	22,4	419	10,1	
Grossesse	Multiplicité					<0,001
	singletons	320	93,3	2 671	96,2	
	jumeaux	22	6,4	99	3,6	
	triplés	1	0,3	8	0,3	<0,001
	Issue					
	mort-nés	18	4,6	7	0,2	
AMP	nés vivants	257	66,1	4 132	99,6	0,001
	IMG	114	29,3	10	0,2	
	Sans	354	93,2	3 868	96,5	
	Inducteurs de l'ovulation seuls	11	2,9	76	1,9	0,001
	FIV	10	2,6	53	1,3	
	ICSI	5	1,3	12	0,3	
	Manquant *	9	2,3	140	3,4	

* % de données manquantes calculés avec le nombre total de cas ou de témoins comme dénominateur.
 § % calculés sur le nombre de cas ou de témoins sans données manquantes comme dénominateur.

Le tableau III-2 (page 155) présente la comparaison des caractéristiques de la population d'étude (cas et témoins confondus) selon l'exposition à l'AMP (toutes méthodes combinées). Les mères qui avaient conçu par AMP étaient plus âgées que les mères ayant conçu spontanément (33,0 vs. 30,4 ans $p<0,001$), plus souvent d'origine Française (72,9 vs. 56,4% $p<0,001$) et appartenaient plus souvent à la catégorie socioprofessionnelle la plus élevée "cadres" (35,5 vs. 23,6%, $p<0,001$). Les grossesses multiples étaient plus fréquentes après conception par AMP (23,7 vs. 2,9% pour les jumeaux et 4,6 vs. 0,1% pour les triplés, $p<0,001$). Les mort-nés tendaient également à être plus fréquents chez les fœtus conçus par AMP (1,8 vs. 0,5%, $p=0,099$).

Tableau III-2. Comparaison des caractéristiques de la population d'étude selon l'exposition à l'AMP.

variable		exposition à l'AMP				p
		non		oui		
		n	% [§]	n	% [§]	
Mère	Age (année)					
	moyenne (DS)	30,4 (5,2)		33,0 (4,6)		<0,001
	médiane (25°p-75°p)	30 (27 - 34)		33 (30 - 37)		
	<20	61	1,4	0	0,0	
	20 - 29	1 874	43,4	39	22,8	
	30 - 34	1 440	33,4	68	39,8	<0,001
	35 - 39	727	16,9	52	30,4	
	≥ 40	213	4,9	12	7,0	
	Origine géographique					
	France	2 416	56,4	124	72,9	
	Afrique du Nord	484	11,3	11	6,5	<0,001
	Afrique Subsaharienne	573	13,4	9	5,3	
	Autre	808	18,9	26	15,3	
	Profession					
	sans	1 134	27,1	24	14,2	
	cadre	988	23,6	60	35,5	
	intermédiaire	851	20,3	43	25,4	<0,001
	employé / fonctionnaire	867	20,7	28	16,6	
	Autre	346	8,3	14	8,3	
Père	Age (année)					
	moyenne (DS)	33,9 (6,6)		35,0 (5,8)		0,044
	médiane (25°p-75°p)	33 (29 - 38)		34 (31 - 38)		
	<20	6	0,2	0	0,0	
	20 - 29	924	26,1	17	10,8	
	30 - 34	1 206	34,0	66	42,0	<0,001
	35 - 39	756	21,3	47	29,9	
	≥ 40	652	27,0	27	17,2	
	Origine géographique					
	France	2 327	57,1	118	71,5	
	Afrique du Nord	463	11,4	11	6,7	0,002
	Afrique Subsaharienne	550	13,5	11	6,7	
	Autre	736	18,1	25	15,2	
	Profession					
	sans	291	7,5	6	3,7	
	cadre	1 454	37,7	80	49,1	
	intermédiaire	573	14,9	25	15,3	0,023
	employé / fonctionnaire	480	12,4	14	8,6	
	Autre	1 060	27,5	38	23,3	
Grossesse	Issue					
	mort-nés	22	0,5	3	1,8	
	nés vivants	4 183	96,3	163	95,3	0,099
	IMG	123	2,8	5	2,9	
	Multiplicité					
	singletons	2908	97,0	94	71,8	
	jumeaux	88	2,9	31	23,7	<0,001
	triplés	3	0,1	6	4,6	

§ % calculés sur le nombre de cas ou de témoins sans données manquantes comme dénominateur.

2. Risque de TOF associé à l'AMP: analyses de cheminement

Ensemble des cas de TOF

Le tableau III-3 (page 157) résume les résultats des analyses de l'association entre AMP et TOF, ainsi que les estimations de la décomposition de l'effet total de l'AMP en ses composantes directe et indirecte (i.e. médiée par les grossesses multiples) obtenues par les analyses de cheminement.

L'AMP (toutes méthodes combinées) était associée à une augmentation significative du risque de TOF (effet total: OR ajusté = 2,6 IC95% 1,5 – 4,5). Les fœtus conçus par AMP auraient eu un risque de TOF multiplié par 2,1 par rapport aux fœtus conçus spontanément si le risque de grossesses multiples des fœtus conçus par AMP était égal à celui des fœtus issus de grossesses spontanées (effet direct: OR ajusté = 2,1 IC95% 1,2 – 3,7). Ces estimations suggèrent que la taille d'effet de l'effet indirect de l'AMP sur le risque de TOF (i.e. l'effet médié par les grossesses multiples) est d'environ 21% relativement à l'effet total de l'AMP sur le risque de TOF.

Tableau III-3. Décomposition de l'effet total de l'AMP sur le risque de TOF en un effet direct et un effet indirect médié par la multiplicité.

AMP	Effet total				Effet direct				Effet indirect				estimation de la taille d'effet de l'effet indirect [§]
	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté [§]	IC 95%	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté [§]	IC 95%	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté [§]	IC 95%	
Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	
Toutes méthodes confondues	1,9	1,2 - 3,1	2,6	1,5 - 4,5	1,7	1,0 - 2,8	2,1	1,2 - 3,7	1,1	1,0 - 1,4	1,2	1,0 - 1,5	20,9%
Inducteurs de l'ovulation seuls	1,4	0,7 - 2,9	2,1	1,0 - 4,7	1,3	0,7 - 2,6	1,8	0,9 - 3,9	1,1	1,0 - 1,2	1,2	1,0 - 1,3	19,1%
FIV	2,2	1,0 - 4,7	2,8	1,2 - 6,7	1,8	0,8 - 3,8	2,1	0,9 - 5,2	1,2	0,9 - 1,6	1,3	1,1 - 1,7	27,8%
ICSI	3,1	1,0 - 10,0	3,5	1,1 - 11,2	2,8	0,9 - 8,9	3,1	0,9 - 10,1	1,1	1,0 - 1,3	1,1	0,9 - 1,4	11,1%
FIV + ICSI	2,4	1,3 - 4,6	3,0	1,6 - 5,8	2,1	1,0 - 4,3	2,4	1,2 - 4,6	1,2	0,9 - 1,5	1,3	1,0 - 1,6	22,3%

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec l'une des quatre CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et luxation congénitale de hanche).

§ Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession), l'âge paternel et l'année de naissance (ou d'IMG).

§ La taille d'effet de l'effet indirect est estimée relativement à l'effet total, à partir des coefficients de régression.

Les IO étaient associés à un risque 2,1 fois plus élevé de TOF (effet total: OR ajusté = 2,1 IC95% 1,0 – 4,7). Les fœtus conçus après IO auraient eu un risque de TOF multiplié par 1,8 par rapport aux fœtus conçus spontanément s'ils avaient le même risque de grossesses multiples que les fœtus conçus spontanément (effet direct: OR ajusté = 1,8 IC95% 0,9 – 3,9). Ainsi, la taille d'effet de l'effet indirect pour les IO est d'environ 19% relativement à celle de leur effet total sur le risque de TOF.

La FIV était associée à une augmentation par 2,8 du risque de TOF (effet total: OR ajusté = 2,8 IC95% 1,2 – 6,7). La taille d'effet de l'effet indirect de la FIV sur le risque de TOF relativement à l'effet total de la FIV était approximativement de 28%.

Enfin, l'ICSI était associée à un risque 3,5 fois plus élevé de TOF (effet total: OR ajusté = 3,5 IC95% 1,1 – 11,2). Les fœtus conçus par ICSI auraient eu un risque de TOF multiplié par 3,1 par rapport aux fœtus conçus spontanément s'ils avaient eu le même risque de grossesses multiples que les fœtus conçus spontanément (effet direct: OR ajusté 3,1 IC95% 0,9 – 10,1). Ainsi, la taille d'effet de l'effet indirect de l'ICSI sur le risque de TOF relativement à l'effet total de l'ICSI était d'environ 11%.

Cas de TOF sans anomalies chromosomiques associées

Le tableau III-4 (page 160) présente les résultats des analyses de l'association entre AMP et TOF sans anomalies chromosomiques associées, ainsi que les estimations de la décomposition de l'effet total de l'AMP en ses composantes directe et indirecte (= médiée par les grossesses multiples) obtenues par les analyses de cheminement.

Toutes les estimations étaient comparables (légèrement supérieures) à celles trouvées pour l'ensemble des cas de TOF (cf. paragraphe précédent où les cas de TOF avec et sans anomalies chromosomiques étaient analysés ensemble).

Tableau III-4. Décomposition de l'effet total de l'AMP sur le risque de TOF sans anomalies chromosomiques associées en un effet direct et un effet indirect médié par la multiplicité.

AMP	Effet total				Effet direct				Effet indirect				estimation de la taille d'effet de l'effet indirect [§]
	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté [§]	IC 95%	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté [§]	IC 95%	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté [§]	IC 95%	
Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	
Toutes méthodes confondues	2,3	1,5–3,5	3,2	2,1–4,7	1,9	1,2–3,0	2,5	1,6–3,8	1,2	1,0–1,4	1,3	1,1–1,5	21,5%
Inducteurs de l'ovulation seuls	1,7	0,9–3,1	2,6	1,3–5,0	1,5	0,8–2,7	2,2	1,2–4,0	1,1	1,0–1,3	1,2	1,0–1,4	18,9%
FIV	2,5	1,1–6,1	3,4	1,6–7,2	1,9	0,8–5,0	2,4	1,2–4,8	1,3	1,0–1,7	1,4	1,0–2,0	29,7%
ICSI	4,0	1,2–13,1	4,4	1,2–15,9	3,5	1,1–11,5	3,7	1,0–13,8	1,1	0,9–1,4	1,2	0,9–1,5	11,7%
FIV + ICSI	2,9	1,6–5,4	3,7	2,0–7,0	2,3	1,2–4,6	2,7	1,5–4,9	1,2	1,0–1,5	1,4	1,0–1,9	23,6%

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec l'une des quatre CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et luxation congénitale de hanche).

§ Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession), l'âge paternel et l'année de naissance (ou d'IMG).

§ La taille d'effet de l'effet indirect est estimée relativement à l'effet total, à partir des coefficients de régression.

Discussion

A notre connaissance, ce travail est le premier à mettre en œuvre des analyses de cheminement (path-analysis) basées sur une approche contrefactuelle, pour évaluer le rôle des grossesses multiples dans l'association entre AMP et malformations congénitales.

Cette méthodologie permet de décomposer l'effet total associé à l'AMP sur le risque de malformations en un effet direct et un effet indirect (i.e. celui qui peut être du ou médié par l'association existant entre AMP et grossesses multiples, cf. figure III-1 page 147).

Nous avons appliqué cette méthode pour évaluer le rôle des grossesses multiples dans l'association spécifique que nous avons observée entre l'AMP et la TOF [322] (cf. Chapitre II).

Les estimations obtenues ici ne sont pas directement comparables avec celles obtenues au Chapitre II, où les analyses ne tenaient pas compte de la multiplicité. L'estimation non ajustée de l'effet direct dans ce modèle d'analyse de cheminement correspond à l'estimation qui serait obtenue dans un modèle logistique qui serait ajusté uniquement sur la multiplicité.

Nos résultats montrent que la taille de l'effet indirect de l'AMP sur le risque de TOF est d'environ 20% relativement à l'effet total de l'AMP associé au risque de TOF ; ou formulé autrement, qu'environ 20% du risque de TOF associé à l'AMP étaient dus à ("médiés par") la plus grande probabilité de grossesses multiples chez les fœtus conçus par AMP (l'effet indirect évalué par les analyses de cheminement). Ce résultat suggère que les grossesses multiples *per se* pourraient être associées à une augmentation du risque de TOF, bien que dans une moindre mesure que l'AMP.

La contribution des grossesses multiples au risque plus élevé de TOF associé à l'AMP (l'effet indirect) était variable selon la méthode d'AMP considérée. Ainsi nos estimations suggèrent que 30% de l'effet total de la FIV sont dus aux grossesses multiples contre 11% pour l'ICSI. Des résultats similaires étaient trouvés pour les cas de TOF isolés (sans anomalie chromosomique ou malformation d'un autre organe associée).

C'est dans le cas de l'ICSI que l'effet direct de l'AMP était le plus important (ou formulé autrement que l'effet indirect était le plus petit). Ce résultat pourrait servir à étayer des recherches sur les mécanismes sous-jacents de l'association entre TOF et AMP et plus spécifiquement l'ICSI.

Les bases développementales de la TOF sont complexes, incomplètement élucidées et probablement multifactorielles [305, 311]. Parmi les mécanismes possiblement en jeu dans la physiopathologie de la TOF, le rôle de phénomènes d'empreinte génomique [6, 7, 12, 312] et celui des cellules de la crête neurale cardiaque ont été avancés [9, 311]. Cependant, même si l'AMP a été associée à des anomalies d'empreinte génomique [177, 233, 276, 278-283], son implication dans les mécanismes physiopathologiques de la TOF reste à prouver.

1. Comparaison à la littérature publiée

Pour évaluer le risque de malformations congénitales pour les grossesses multiples obtenues après AMP, les études disponibles dans la littérature ont le plus souvent recours à des analyses stratifiées sur la multiplicité [176, 185, 187, 188, 192, 207, 213, 240, 246, 251, 253, 255, 256, 299, 319-321].

Parmi les études qui ont évalué le risque de CC associé à l'AMP, certaines présentent des

résultats pour l'ensemble des grossesses et des analyses stratifiées [213, 240], d'autres n'évaluent ce risque que de manière stratifiée [132, 187, 188, 192, 244, 246, 255, 256, 299]. L'approche par stratification peut être utile pour renseigner sur l'association entre AMP et malformations congénitales, en particulier pour tester l'effet d'une éventuelle interaction entre AMP et grossesses multiples. Cependant, les études publiées n'ont généralement pas testé de manière formelle la significativité statistique d'une telle interaction et/ou manquaient de puissance pour détecter l'effet d'une telle interaction, si tant est qu'elle existe. De plus, cette méthodologie ne permet pas d'apprécier la part de l'effet de la multiplicité dans le chemin entre AMP et CC.

Dans l'étude de Klemetti [246], les auteurs ne retrouvaient pas de différence dans la prévalence de CC chez les multiples conçus par AMP comparés à ceux issus de grossesses spontanées (FIV+ICSI 33/1629 (2,03%) et autres AMP 11/541 (2,03%) vs. non exposés 13/589 (2,21%), $p=0,791$ et $p=0,840$ respectivement), alors que ces mêmes différences étaient statistiquement significatives chez singletons (FIV+ICSI 44/2930 (1,5%) et autres AMP 59/3926 (1,5%) vs. non exposés 287/26489 (1,08%), $p=0,042$ et $p=0,021$ respectivement). On peut cependant noter que la prévalence des CC chez les multiples était supérieure à celle des singletons, sans que ce point ne soit discuté par les auteurs.

Dans l'étude de Hansen [244], des associations significatives entre l'AMP et le risque de CC ne sont observées que pour les singletons (p.ex. FIV+ICSI OR ajusté = 1,54, IC95%1,03-2,30). Les associations pour les jumeaux, bien que non statistiquement significatives, sont en fait généralement proches de celles des singletons (p.ex. FIV+ICSI OR ajusté = 1,58, IC95%0,64-3,90). Les auteurs ont en outre retrouvé, chez les singletons, des associations variables selon la méthode d'AMP (p.ex. pour l'ensemble des CC : FIV OR

ajusté = 1,34, IC95% 0,80-2,24 ; ICSI OR ajusté = 2,04, IC95% 1,09-3,83).

Davies [240] retrouvait une augmentation significative du risque de CC pour l'ensemble des grossesses (OR ajusté = 1,33 IC95% 1,08-1,63) et pour les singletons (OR ajusté = 1,36 IC95% 1,08-1,72), mais pas chez les multiples (OR ajusté = 0,99 IC95% 0,60-1,64). Dans l'étude de Reefhuis [255], des augmentations et des associations significatives entre l'AMP et des catégories de CC ou certaines CC spécifiques n'étaient observées que pour les singletons (p.ex CIV : singletons OR ajusté = 2,1 IC95% 1,1-4,0 ; multiples OR ajusté = 1,3 IC95% 0,6-2,8). Dans l'étude de Zhu [132, 192], des augmentations du risque de CC après AMP ne sont observées que chez les singletons (singletons AMP vs. spontanés HR ajusté = 1,21 IC95% 0,91-1,32 ; multiples AMP vs. spontanés HR ajusté = 0,73 IC95% 0,42-1,29).

Pinborg [188], comparant des jumeaux nés par FIV ou ICSI à des jumeaux conçus spontanément, ne retrouvait pas de différences entre ces deux groupes pour la fréquence de l'ensemble des malformations.

Dans toutes ces études les effectifs de CC exposés sont faibles ; la stratification conduisant encore à réduire les effectifs de chaque strate. Généralement les intervalles de confiance sont larges et se chevauchent entre singletons et multiples.

Dans nos données (cf. Chapitre I, [299]), le test d'interaction entre AMP et multiplicité n'était pas significatif ($p=0,67$). Cependant, quand les analyses étaient restreintes aux singletons, les OR tendaient à se rapprocher de 1,0 et les intervalles de confiance incluaient la valeur nulle, ce qui suggère le rôle possible de la multiplicité dans les associations observées. Néanmoins, quel que soit le rôle de la multiplicité dans le risque de CC associé à l'AMP,

l'impact en termes de santé publique porte sur l'ensemble des grossesses (singletons et multiples).

Cette étude n'ayant pas d'équivalent dans la littérature, nos résultats sont peu comparables aux données publiées et ont cherché surtout à caractériser la part que la multiplicité pouvait avoir sur le chemin (causal) entre AMP et TOF. Cette estimation de l'effet indirect permet d'appréhender la proportion de cas de TOF qui pourraient être évités si le risque de grossesses multiples après AMP était le même que celui des grossesses spontanées [329, 337].

2. Limites

Nos résultats ne peuvent être considérés que comme exploratoires. Ils se basent sur une association entre AMP et TOF qui, même si elle semble spécifique, n'a pas encore été confirmée par d'autres études.

Notre modèle de médiation est très simplificateur. Le nombre de variables de confusion considérées est limité. Il est possible que nous n'ayons pas tenu compte de variables de confusion ou d'éventuels effets d'interaction agissant dans la relation entre l'AMP et le risque de TOF, entre l'AMP et le risque de grossesses multiples ou encore entre les grossesses multiples et le risque de TOF [323, 334, 338-340]. Cela peut être dû au fait que ces variables ne sont pas identifiées ou que les informations ne sont pas disponibles dans nos données.

La méthode de décomposition des effets utilisée dans ce travail est celle développée par Buis [331]; mais il en existe d'autres [331]. La comparaison des résultats entre ces méthodes

n'a pas encore été menée. La méthode de Buis a comme désavantage de considérer deux hypothèses contrefactuelles et de donner ainsi deux estimations des effets direct et indirect, qui peuvent être différentes. De plus, l'effet indirect ne doit pas être considéré comme une proportion de l'effet total. Les effets direct et indirect peuvent avoir des sens différents et l'estimation de la taille de l'effet indirect sur l'effet total peut être supérieure à 100%.

Pour ce qui est de l'effet propre de la multiplicité (l'effet indirect), ce travail n'avait pas pour objectif d'étudier les mécanismes possibles d'une association entre la multiplicité et le risque de TOF (indépendamment de l'exposition à l'AMP). En particulier, nous n'avons pas tenu compte de la zygocité (ou de la chorionicité), alors que le risque de malformations congénitales paraît plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes [134, 137, 138, 314] et que l'AMP (FIV et ICSI) pourrait être associée à un risque plus élevé de jumeaux monozygotes [200-202]. Dans une étude récente en population [318], le risque de l'ensemble des CC n'était pas significativement différent entre jumeaux monozygotes et dizygotes (OR ajusté = 1,06 IC95% 0,77-1,45). Le risque de certaines catégories de CC et de certaines CC spécifiques apparaissait également du même ordre de grandeur pour les jumeaux monozygotes et les jumeaux dizygotes, comparés aux singletons. Enfin, dans cette même étude, le risque de TOF n'était pas retrouvé significativement plus élevé chez les jumeaux comparés aux singletons (OR ajusté = 1,23 IC95% 0,62-2,47), mais les auteurs n'ont pas pu évaluer le rôle de la zygocité dans le cas de la TOF. Nos résultats suggèrent également, que quel que soit le mécanisme sous-jacent, l'effet de la multiplicité *per se* sur le risque de TOF est probablement peu important. Il est ainsi possible que, même dans le cas de jumeaux monozygotes, la multiplicité ne soit pas associée au risque de TOF ou le soit faiblement, alors que pour d'autres CC la multiplicité *per se* pourrait être un facteur de risque plus important [134, 137, 138, 314].

Nous n'avons également pas tenu compte du syndrome d'auto-lyse d'un jumeau (vanishing-twin syndrome; à différencier de la réduction embryonnaire). Ce syndrome, qui apparaît fréquent dans les grossesses obtenues par AMP, est associé à une augmentation du risque d'issues périnatales défavorables [195, 217, 218, 270, 341, 342], mais ne semble pas associé à un risque plus élevé de malformations en général et de CC en particulier. Certaines grossesses initialement gémellaires ont pu ainsi être classées parmi les grossesses singletons. Ce biais de classement s'il existe tendrait à sous-estimer l'association entre AMP et grossesses multiples et à diminuer l'estimation de l'effet indirect médié par les grossesses multiples.

Même si le nombre de cas de TOF inclus est grand, l'exposition à l'AMP reste peu fréquente dans notre population et les intervalles de confiance de nos estimations sont larges, reflétant la relative imprécision de nos résultats, en particulier pour les différentes méthodes d'AMP.

La fréquence des données manquantes était faible pour l'exposition à l'AMP et les données sociodémographiques maternelles et ne justifiait pas la mise en œuvre d'une méthodologie spécifique pour en tenir compte ; les analyses ont donc été faites sur cas complets. L'âge paternel était manquant pour 25% de la population d'étude. Les analyses ont été ajustées sur l'âge paternel car il peut être lié à l'exposition à l'AMP, en particulier l'ICSI. Les résultats étaient cependant similaires quand l'âge paternel n'était pas inclus dans les modèles ou quand l'âge paternel était inclus après imputation des données manquantes selon la technique d'imputation multiple (données non présentées).

Nous ne pouvons pas exclure une confusion résiduelle due à des facteurs associés à l'AMP

et/ou à la multiplicité non pris en compte ou non identifiés. De plus cette étude ne permet pas de distinguer les effets qui pourraient être dus au terrain d'infertilité sous-jacente de ceux dus à l'AMP ou à la multiplicité *per se* [130, 132, 192, 240, 251, 257]. (cf. discussion générale pour une discussion plus détaillée de l'effet propre de l'infertilité vs. l'effet de l'AMP).

Conclusion

Nous avons observé que la part la plus importante du risque de TOF associé à l'AMP est un effet direct (i.e. qui n'est pas médié par les grossesses multiples) et qu'une part faible est due aux grossesses multiples. Ceci est particulièrement le cas pour l'ICSI, ce qui peut servir à étayer des recherches sur les mécanismes sous-jacents de l'association entre TOF et AMP.

Cette approche basée sur des analyses de cheminement peut être mise en œuvre plus généralement pour évaluer le rôle des grossesses multiples dans l'association entre l'AMP et le risque d'autres malformations congénitales ou d'autres issues défavorables de la grossesse, comme la prématurité qui sera présentée au Chapitre V.

Chapitre IV : Effet de la conception par assistance médicale à la procréation sur le diagnostic prénatal et l'interruption médicale de grossesse des fœtus porteurs de cardiopathies congénitales

Introduction

Le diagnostic prénatal (DPN) des anomalies congénitales est devenu une pratique courante dans les pays développés. Le terme de DPN désigne la mise en évidence d'une anomalie congénitale durant la vie embryonnaire ou fœtale : cela peut aussi bien être des anomalies génétiques (anomalies du nombre ou de la structure chromosomique: ex. trisomies 21, 13, 18; mutations monogéniques ou non, délétions syndromiques ex.: syndrome de Di George del 22q11...), que morphologiques (malformations congénitales).

Des associations entre anomalies chromosomiques/géniques et CC sont fréquentes (ex. trisomie 21 et canal atrio-ventriculaire). Le DPN exclut le diagnostic préimplantatoire qui concerne l'embryon maturé in vitro et qui fait l'objet d'explorations au stade des divisions cellulaires initiales.

Différentes méthodes d'exploration de l'embryon et du fœtus sont disponibles pour le DPN: des méthodes invasives (amniocentèse, biopsie de villosités chorales, ponction de sang fœtal...) qui servent principalement à explorer les anomalies génétiques; des méthodes non invasives: en premier lieu l'échographie trans-abdominale (ou trans-vaginale), qui est l'examen de routine; la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique étant réservées aux cas complexes.

Les risques pour le fœtus associés à l'échographie (pour des examens diagnostiques où l'exposition aux ultrasons est prolongée) et à l'IRM n'ont pas été évalués; la TDM expose le fœtus à des radiations ionisantes, pouvant avoir des effets mutagènes.

De nombreuses CC peuvent maintenant bénéficier d'un DPN [25-40]. L'échocardiographie fœtale a démontré de très bonnes performances dans le dépistage et le diagnostic des CC [36, 42]. Des variations importantes existent entre les pays quant au recours au DPN [30, 34-36, 40, 60, 65] et l'influence des caractéristiques sociodémographiques a été montrée [343]. Les effets du DPN sur la morbidité et la mortalité sont variables selon le type de CC [26-29, 37, 38, 46-62] (cf. Introduction).

En France, trois échographies sont recommandées en population générale, quand il n'y a pas d'antécédents familiaux particuliers ou de point d'appel clinique dans les toutes premières semaines de la grossesse: à 12 SA pour la datation de la grossesse, à 22 et 32 SA pour évaluation de la croissance/vitalité fœtale et une exploration morphologique. Lors de la première échographie, une exploration du cœur fœtal peut être faite et la recherche de signes d'appel vers une anomalie congénitale pratiquée (mesure de la clarté nucale, dont l'augmentation est associée à un risque plus élevé d'anomalies chromosomiques et de malformations congénitales, dont les CC [39-41, 43-45].

En présence de signes d'appel, un DPN invasif peut être proposé (biopsie de villosités chorales à partir de 10-12 SA, ou amniocentèse à partir du 2^{ème} trimestre) et une échographie morphologique pratiquée dès 15 à 16 SA. En cas de point d'appel sur la morphologie cardiaque, une échocardiographie spécialisée doit être pratiquée. Les incidences échographiques à réaliser pour l'exploration de la morphologie cardiaque sont

bien codifiées avec des critères de qualité précis: une coupe dite "4 cavités" (Schéma IV-1 page 173) et une coupe centrée sur les gros vaisseaux, qui permettent de visualiser 60 à 80% des CC.

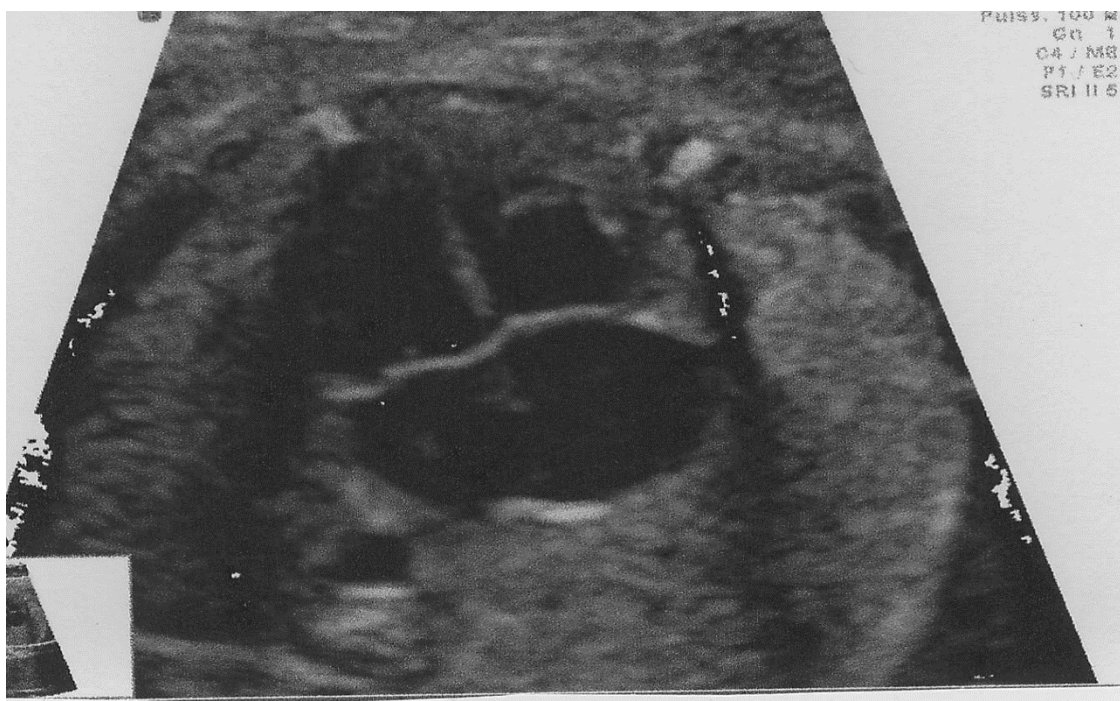


Schéma IV-1. Coupe échographique du cœur fœtal, en incidence "4 cavités".

Dans les cas de CC les plus sévères (ex. cœur fonctionnellement univentriculaire), pour lesquels il n'existe pas de traitement curatif, ou pour les CC associées à des anomalies génétiques ou des anomalies d'autres organes, une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être proposée au couple [37, 344]. La décision d'IMG par les parents est influencée par le type/la gravité de la CC, l'existence d'anomalies associées, l'âge gestationnel de DPN et les caractéristiques sociodémographiques et les croyances des parents [60, 345]. L'influence des soignants est également importante (gynécologue-obstétricien, échographiste, cardiologue, pédiatre) [344, 346-349]. Le recours à l'interruption médicale est variable selon les pays [37, 81, 344], reflétant à la fois les variations des pratiques de dépistage prénatal, de prise en charge des grossesses et de législation. Une augmentation au cours du temps du nombre d'IMG chez les fœtus porteurs de CC a été observée [37, 81].

Alors que les grossesses issues d'AMP sont à la fois considérées comme des grossesses « précieuses » et associées à des risques plus élevés d'issues défavorables, il existe paradoxalement peu de données publiées sur leur prise en charge [172], en particulier concernant le recours au DPN et à l'IMG [185, 260, 350]. Dans les recommandations anglaises, les grossesses issues d'AMP ne sont pas différenciées des grossesses spontanées [351]. La surveillance prénatale de ces grossesses et les processus amenant à la décision d'IMG pourraient cependant être différents de ceux des grossesses spontanées [260]. Les études sur la prise en charge prénatale des grossesses issues d'AMP se sont principalement intéressées aux préférences (ou aux réticences) des femmes vis-à-vis des méthodes invasives de DPN [352], aux performances des tests de dépistage génétique (dépistage de la trisomie 21 par exemple) et au diagnostic prénatal des anomalies génétiques en général [198, 260, 350]. Les taux spécifiques de DPN d'anomalies

congénitales (malformations) et d'IMG chez les fœtus conçus par AMP restent très mal documentés.

Objectifs

Les objectifs de ce quatrième chapitre sont de comparer les probabilités de DPN et d'IMG après DPN entre les fœtus porteurs de CC conçus par AMP et les fœtus porteurs de CC issus de grossesses spontanées.

Matériels et méthodes

1. Source de données

Les données utilisées pour ces analyses proviennent à la fois du Registre des malformations congénitales de Paris pour la période 1994-2010 et de l'étude Epicard (cf. "Sources des données" pour une description détaillée).

2. Design

Il s'agit d'une étude exposés/non exposés, comparant les fœtus porteurs de CC conçus par AMP aux fœtus porteurs de CC issus de grossesses spontanées.

Les analyses ont porté sur l'ensemble des cas de CC, sur les CC isolées (i.e. sans anomalies chromosomiques ou anomalies d'un autre organe associées) et sur les CC isolées majeures (i.e. les CC isolées excluant les communications inter-ventriculaires

isolées).

3. Variables principales à expliquer

Les variables à expliquer étaient la probabilité et l'âge gestationnel de DPN et d'IMG.

4. Variable explicative principale

La variable explicative principale était la variable AMP considérée en 2 classes (AMP oui/non); les méthodes d'AMP incluses étaient les inducteurs de l'ovulation seuls IO, la FIV et l'ICSI. Les données disponibles sur l'exposition à l'AMP sont extraites des dossiers médicaux des mères (données qui ont été recueillies lors de l'interrogatoire des mères par le personnel médical).

5. Variables d'ajustement

Les variables considérées comme facteurs de confusion potentiels incluaient: des caractéristiques maternelles (âge, profession, origine géographique), la multiplicité de la grossesse et l'année de naissance ou d'interruption. Ces variables maternelles sont connues pour être associées au recours à l'AMP et au risque de survenue de malformations, sans que leur véritable effet soit établi avec exactitude [92, 107, 109, 115-117]. L'âge maternel était découpé en 5 classes (<20, 20-29, 30-34, 35-39, >39 ans). La multiplicité de la grossesse était codée en 2 catégories : singletons / grossesses multiples. La variable

profession était codée selon la classification INSEE, en 5 catégories: sans profession, cadre, profession intermédiaire, fonctionnaire et commerçant. L'origine géographique était classifiée en 4 catégories: France, Afrique du Nord, Afrique Subsaharienne et autre. L'année était considérée comme une variable continue.

6. Analyses statistiques

Les différences de probabilité et d'âge gestationnel de DPN et IMG entre les fœtus conçus par AMP et ceux issus de grossesses spontanées ont été analysées par les méthodes statistiques usuelles (test du Chi2 ou test exact de Fischer, test de Student).

La magnitude des différences de probabilité entre les fœtus conçus par AMP et les fœtus issus de grossesses spontanées a été estimée sous forme de différences de risque ($DR = P1 - P0$, où $P1$ est la probabilité de DPN/IMG pour les fœtus conçus par AMP et $P0$ la probabilité de DPN/IMG pour les fœtus issus de grossesses spontanées). Des modèles de régression binomiale ont été utilisés pour estimer les DR ajustées des probabilités de DPN et IMG en tenant compte des variables de confusion notées plus haut. Des modèles de régression multiples ont été utilisés pour estimer les différences ajustées de l'âge gestationnel de DPN et d'IMG.

Aucun ajustement n'a été fait pour les comparaisons multiples [295, 296] (cf. Discussion générale pour une discussion détaillée).

Le seuil de significativité était fixé à 5%. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel Stata

Résultats

1. Population d'étude

La population comprenait 4 698 cas de CC, l'information sur l'AMP était complète pour 4 791 (96,4%) d'entre eux. Il y avait 3 234 cas de CC isolées (i.e. de CC sans anomalies chromosomiques ou anomalies d'un autre organe associées) et 1 672 cas de CC majeures isolées (i.e. les CC isolées excluant les communications inter-ventriculaires isolées).

L'exposition à l'AMP était retrouvée pour 3,6% (171/4791) des cas, parmi lesquels 1,0% (50/4 791) avaient été conçus après induction de l'ovulation seule, 1,7% (79/4 791) par FIV et 0,9% (42/4 791) par ICSI.

Le tableau IV-1 (page 179) présente l'exposition à l'AMP selon les caractéristiques de la population. L'exposition à l'AMP augmentait de manière statistiquement significative avec l'âge de la mère (de 0,0% pour les femmes de moins de 20 ans à 9,2% pour les femmes de plus de 40 ans, $p<0,001$), était plus fréquente pour les femmes originaires de France et pour les femmes appartenant à la catégorie professionnelle « cadres ». Les mêmes différences étaient observées pour les pères. Une exposition à l'AMP était retrouvée pour 27,6% des grossesses multiples contre 2,5% des grossesses uniques ($p<0,001$).

Tableau IV-1. Comparaison de l'exposition à l'AMP selon les caractéristiques sociodémographiques.

		N	% [§]	p
Mère	Age (années)			
	<20		0,0	
	20 - 29		1,7	
	30 - 34		3,4	<0,001
	35 - 39		5,0	
	≥ 40		9,2	
	Origine géographique			
	France		4,1	
	Afrique du Nord		1,9	0,008
	Afrique Subsaharienne		2,5	
	Autre		4,4	
	Profession			
	sans		1,3	
	cadre		6,1	
Père	intermédiaire		2,9	<0,001
	employé / fonctionnaire		3,0	
	autre		3,7	
	Age (années)			
	<20		0,0	
	20 - 29		1,7	
	30 - 34		3,5	0,001
	35 - 39		5,2	
	≥ 40		5,5	
	Origine géographique			
	France		4,5	
	Afrique du Nord		1,7	0,001
	Afrique Subsaharienne		2,2	
	Autre		3,4	
Grossesse	Profession			
	sans		0,9	
	cadre		5,9	
	intermédiaire		1,7	<0,001
	employé / fonctionnaire		2,2	
	autre		2,4	
	Multiplicité			
	singletons		2,5	
	multiple		27,6	<0,001

§ % calculé avec le nombre total de cas et de témoins sans données manquantes comme dénominateur.

2. Probabilité de DPN et IMG

Le tableau IV-2 (page 181) résume les analyses uni et multivariées de la probabilité de DPN et d'IMG.

La probabilité de DPN (28,1% vs. 34,6%, $p=0,077$) et la probabilité d'IMG (36,2% vs. 39,2%, $p=0,677$) ne différaient pas entre les fœtus conçus par AMP et ceux conçus spontanément. Après ajustement sur les variables de confusion potentielles, les estimations des différences de probabilité (différences de risque) de DPN et d'IMG entre fœtus conçus par AMP et fœtus conçus spontanément restaient statistiquement non significatives (pour le DPN : DR ajustée = -3,1, IC95% -12,3-6,2 ; pour l'IMG : DR ajustée = 1,1, IC95% -13,8-16,0).

Des résultats similaires étaient retrouvés pour les CC isolées et pour les CC majeures.

Tableau IV-2. Probabilité de diagnostic prénatal et d'interruption médicale de grossesse pour les fœtus porteurs de cardiopathies congénitales exposés vs. non exposés à l'AMP.

	probabilité	AMP	%	p	DR* non ajustée	IC 95%	DR*ajustée [§]	IC 95%
Ensemble des CC	diagnostic prénatal d'une CC	non	34,6		réf.		réf.	
		oui	28,1	0,077	-6,5	-13,4 - 0,3	-3,1	-12,3 - 6,2
	interruption médicale de grossesse après diagnostic prénatal d'une CC	non	39,2		réf.		réf.	
		oui	36,2	0,677	-3	-16,9 - 10,9	1,1	-13,8 - 16,0
CC sans anomalies chromosomiques et/ou anomalies d'un autre organe associées	diagnostic prénatal d'une CC	non	30,2		réf.		réf.	
		oui	25,0	0,232	-5,2	-13,2 - 2,9	-2,1	-12,5 - 8,2
	interruption médicale de grossesse après diagnostic prénatal d'une CC	non	25,9		réf.		réf.	
		oui	17,9	0,389	-8,1	-22,5 - 6,4	1,0	-14,6 - 16,6
CC sans anomalies chromosomiques et/ou anomalies d'un autre organe associées excluant les CIV isolées	diagnostic prénatal d'une CC	non	48,5		réf.		réf.	
		oui	43,9	0,487	-4,7	-17,8 - 8,4	-4,1	-20,3 - 12,0
	interruption médicale de grossesse après diagnostic prénatal d'une CC	non	31,1		réf.		réf.	
		oui	20,8	0,282	-10,3	-26,9 - 6,3	0,1	-17,3 - 17,5

* DR = différences de risque obtenues par le modèle de régression binomiales, exprimées en pourcentages.

§ ajustement pour les caractéristiques maternelles (âge, profession et origine géographiques), la multiplicité et l'année de naissance ou d'IMG.

3. Age gestationnel de DPN et d'IMG

Les résultats des analyses uni et multivariées de l'âge gestationnel de DPN et IMG sont présentés dans le tableau IV-3 (page 183).

L'âge gestationnel de DPN tendait à être plus précoce pour les fœtus porteurs de CC conçus par AMP comparés à ceux conçus spontanément (23,1 SA vs. 24,8 SA, $p=0,05$). Après ajustement sur les variables de confusion potentielles, aucune différence significative n'était retrouvée (β ajusté = -0,9, IC95% -3,1-1,2).

L'âge gestationnel d'IMG n'apparaissait pas différent entre les fœtus conçus par AMP et ceux conçus spontanément (23,5 SA vs. 24,5 SA, $p=0,442$; β ajusté = -0,5, IC95% -3,9-2,9).

Pour les fœtus porteurs de CC isolées et ceux porteurs de CC majeures, l'âge gestationnel au DPN était significativement plus bas pour les fœtus conçus par AMP comparés aux fœtus conçus spontanément (pour les CC isolées: 23,8 SA vs. 26,2 SA, $p=0,021$; pour les CC majeures: 23,1 SA vs. 25,5 SA, $p=0,029$). Après ajustement pour les variables de confusion potentielles, ces différences n'étaient plus statistiquement significatives (pour les CC isolées : β ajusté = -2,0, IC95% -4,6-0,6 ; pour les CC majeures : β ajusté = -2,7 IC95% -5,1-0,0).

Pour les fœtus porteurs de CC isolées et ceux porteurs de CC majeures isolées, l'âge gestationnel d'IMG était comparable entre les fœtus conçus par AMP et ceux conçus spontanément (pour les CC isolées: 22,6 SA vs. 25,2 SA $p=0,161$ β ajusté = -2,2 IC95% -6,9-2,5; pour les CC majeures: 22,6 SA vs. 25,2 SA $p=0,161$ β ajusté = -2,2 IC95% -6,9-2,5).

Tableau IV-3. Analyses multivariées de l'âge gestationnel de diagnostic prénatal et d'IMG pour les fœtus porteurs de CC exposées vs. non exposés à l'AMP.

	AMP	âge gestationnel de diagnostic prénatal					âge gestationnel d'IMG				
		moyenne	β^* non ajusté	IC 95%	β^* ajusté ^{\$}	IC 95%	moyenne	β^* non ajusté	IC 95%	β^* ajusté ^{\$}	IC 95%
Ensemble des CC	non	24,8	réf.		réf.		24,5	réf.		réf.	
	oui	23,1	-1,7	-3,4 - 0,0	-0,9	-3,1 - 1,2	23,5	-1,0	-3,5 - 1,5	-0,5	-3,9 - 2,9
CC sans anomalies chromosomiques et/ou anomalies d'un autre organe associées	non	26,2	réf.		réf.		25,2	réf.		réf.	
	oui	23,8	-2,4	-4,5 - -0,4	-2	-4,6 - 0,6	22,6	-2,6	-6,3 - 1,0	-2,2	-6,9 - 2,5
CC sans anomalies chromosomiques et/ou anomalies d'un autre organe associées excluant les CIV isolées	non	25,5	réf.		réf.		25,2	réf.		réf.	
	oui	23,1	-2,4	-4,6 - -0,2	-2,7	-5,1 - 0,0	22,6	-2,6	-6,3 - 1,0	-2,2	-6,9 - 2,5

* β = coefficient obtenu par le modèle de régression.

\$ ajustement pour les caractéristiques maternelles (âge, profession et origine géographiques), la multiplicité et l'année de naissance ou d'IMG.

Discussion

Dans notre population, nous avons observé que la probabilité et l'âge gestationnel de DPN et d'IMG étaient comparables pour les fœtus porteurs de CC conçus par AMP comparés à ceux conçus spontanément, après prise en compte des variables de confusion potentielles.

Pour les CC isolées (i.e. les CC sans anomalies chromosomiques ou anomalies d'un autre organe associées) et les CC isolées majeures (i.e. les CC isolées excluant les communications inter-ventriculaires), l'âge gestationnel de DPN était significativement plus précoce pour les fœtus conçus par AMP, mais cette association n'était plus statistiquement significative après ajustement sur les variables de confusion potentielles.

La France représente un contexte particulier pour étudier le recours au DPN et à l'IMG en raison d'une politique de DPN active et bien codifiée. L'IMG est légalement autorisée à n'importe quel âge gestationnel en cas de pathologie fœtale incurable au moment du diagnostic ou de pathologie maternelle mettant en jeu son pronostic vital. De plus, notre population d'étude évolue dans un contexte propre à Paris et à sa proche banlieue (petite couronne) où l'offre de soins est particulièrement riche. De ce fait, nos résultats peuvent ne pas être généralisables à d'autres populations ou à d'autres contextes de soins.

Schieve [258] a suggéré que l'identification des cas de malformations pourrait être différentielle entre les fœtus conçus par AMP et les fœtus conçus spontanément. Des

différences dans le recours au DPN et à l'IMG entre les grossesses conçues par AMP et les grossesses spontanées pourraient expliquer cette identification différentielle des cas, si seules les naissances vivantes sont incluses dans les études.

Un recours différent au DPN et l'AMP entre grossesses conçues par AMP et grossesses spontanées pourrait alors conduire à des biais dans l'estimation d'outcomes associés avec l'exposition à l'AMP, si cette estimation ne se fait que pour les naissances vivantes.

Nos résultats suggèrent cependant que, dans notre population, le recours au DPN et à l'IMG n'est pas différentiel entre les grossesses conçues par AMP et les grossesses spontanées pour le fœtus porteurs de CC.

1. Comparaison à la littérature publiée

Les études sur la prise en charge prénatale des grossesses issues d'AMP se sont principalement intéressées aux préférences (ou aux réticences) des femmes vis-à-vis des méthodes invasives de DPN [352], aux performances des tests de dépistage génétique (dépistage de la trisomie 21 par exemple) et au diagnostic prénatal des anomalies génétiques en général [198, 260, 350].

Ce travail est à notre connaissance le premier à évaluer spécifiquement la probabilité et l'âge gestationnel de DPN et d'IMG pour les fœtus porteurs de CC conçus après AMP.

Hansen [244] a trouvé que la fréquence de DPN de l'ensemble des malformations congénitales ne différait pas entre les grossesses conçues par AMP et les grossesses

spontanées aussi bien pour les singletons (19,8% vs. 19,8%) que pour les multiples (19,4% vs. 19,9%). Les auteurs observaient également que le recours à l'IMG après DPN n'était pas différent pour les singletons (55,9% vs. 53,5%). Pour les multiples, le taux d'IMG après DPN tendait à être plus bas après AMP (15,4% vs. 44,3%, $p=0,067$). Les facteurs influençant la décision d'IMG semblent différents chez les femmes ayant conçu par AMP comparées aux femmes ayant conçu spontanément ; la multiplicité est un de ces facteurs. Il est bien sûr difficile de comparer ces résultats pour l'ensemble des malformations congénitales et les nôtres qui ne concernent que les CC.

Nous avons observé que, dans les analyses univariées, l'âge gestationnel de DPN était plus précoce pour les fœtus conçus par AMP porteurs de CC isolées et les CC majeures. Une explication pourrait être que l'échographie morphologique du second trimestre est programmée plus tôt dans les grossesses obtenues par AMP. Il est également possible que des examens fœtaux plus fréquents que ce qui est recommandé pour l'ensemble des grossesses sont pratiqués dans les grossesses obtenues par AMP. Katalinic [185] a ainsi observé que les femmes ayant conçu par ICSI bénéficiaient en moyenne de 14 échographies contre 4 pour les femmes ayant conçu spontanément.

Cependant, ces différences dans l'âge gestationnel de DPN entre fœtus conçus par AMP et fœtus conçus spontanément n'étaient plus statistiquement significatives après ajustement sur les caractéristiques maternelles. Ce résultat suggère que l'âge gestationnel plus précoce de DPN pour les grossesses obtenues après AMP peut être dû à son association avec les caractéristiques socio-démographiques maternelles, de la même manière qu'il a été montré, même si les mécanismes sous-jacents en sont

probablement différents, que les caractéristiques maternelles étaient associées à un timing d'IMG plus précoce dans le cas des grossesses spontanées [353].

2. Limites

Ce travail comporte certaines limites. Tout d'abord bien que basé sur un nombre important de CC, l'exposition à l'AMP demeure faible dans notre population et nous n'avons pas pu mener des analyses séparées pour les différentes méthodes d'AMP et pour les catégories de CC ou les CC spécifiques. La puissance de l'étude était également limitée pour mettre en évidence des différences statistiquement significatives et la largeur des intervalles de confiance reflète la relative imprécision de nos estimations. Des études restent nécessaires pour étudier l'association de la FIV et de l'ICSI avec la probabilité et l'âge gestationnel de DPN et d'IMG.

La fréquence de l'exposition à l'AMP pourrait être sous-estimée en raison du mode de recueil des données. Cependant, nous n'avons pas de raison empirique ou a priori de penser que la déclaration de l'exposition à l'AMP soit liée au DPN ou à l'IMG. De ce fait, un biais de classement différentiel sur l'exposition semble peu probable.

Bien que l'étude ait inclus tous les cas de naissances vivantes, de mort-nés et d'IMG, certains cas de CC peuvent ne pas avoir été identifiés. Nous n'avons pas tenu compte des fausse-couches spontanées et le diagnostic de CC peut avoir manqué pour les fœtus interrompus précocement au cours de la grossesse après diagnostic d'une anomalie chromosomique ou d'une malformation d'un autre organe, un examen foetopathologique n'étant pas réalisé de manière systématique. De même, certains cas

de CC peuvent avoir été diagnostiqués au-delà de la période d'enregistrement (1 semaine de vie), conduisant à surestimer la fréquence du diagnostic prénatal. Nous n'avons cependant pas de raison de penser que l'identification des cas puisse être différentielle entre les fœtus conçus par AMP et les fœtus conçus spontanément. De plus les taux de diagnostic prénatal dans la population parisienne sont supérieurs à ceux rapportés par d'autres registres en population [80], en faveur d'une quasi-exhaustivité du recueil dans nos données.

Nous n'avons également pas tenu compte des caractéristiques paternelles. Cependant du fait d'une forte corrélation entre caractéristiques maternelles et paternelles, l'ajustement pour les caractéristiques maternelles permet une prise en compte partielle des caractéristiques paternelles. Une confusion résiduelle par les caractéristiques paternelles ou d'autres variables ne peut toutefois pas être exclue.

Conclusion

Nous avons observé que dans notre population l'exposition à l'AMP ne modifiait pas de manière statistiquement significative les probabilités de DPN et d'IMG pour CC après prise en compte des caractéristiques socio-démographiques maternelles et du temps.

Nous avons trouvé que l'âge gestationnel de DPN était plus précoce pour les CC isolées et les CC majeures, mais cette association n'était plus statistiquement significative après ajustement sur les caractéristiques maternelles. Ce résultat suggère que l'âge gestationnel plus précoce de DPN chez les fœtus conçus par AMP peut être expliqué par l'association des caractéristiques maternelles avec l'exposition à l'AMP.

Dans notre population, il apparaît que l'évaluation de l'association entre l'AMP et le risque d'anomalies congénitales pour les naissances vivantes serait similaire à celle portant sur l'ensemble des fœtus (incluant donc les IMG). Cependant, pour des anomalies congénitales qui conduisent fréquemment à la réalisation d'une IMG (p.ex.: anencéphalie, cœur fonctionnellement univentriculaire), les études portant sur les risques associés à l'AMP doivent prendre en compte les IMG aussi bien que les naissances vivantes et les mort-nés.

Chapitre V : Risque de prématurité chez les foetus porteurs de cardiopathie congénitale conçus par assistance médicale à la procréation

Introduction

Les foetus porteurs de CC présentent un risque de prématurité plus important que les foetus non malformés (cf. Introduction). De plus, il a été montré que la prématurité, même tardive, majorait chez les nouveau-nés porteurs de CC le risque de complications néonatales [95, 97].

L'AMP est également associée à un risque plus élevé d'issues défavorables de la grossesse, en particulier de petit poids de naissance et de prématurité (cf. Introduction). L'impact des grossesses multiples dans ces associations reste à quantifier même si les études antérieures ont montré que le risque de prématurité existait également pour les singletons conçus par AMP.

Il paraissait donc intéressant de déterminer l'effet de la conception par AMP sur les issues défavorables de la grossesse dans la population particulière des foetus porteurs de CC.

Objectifs

Les objectifs de ce travail sont de :

1. comparer la probabilité de prématurité entre les fœtus porteurs de CC conçus par AMP et les fœtus porteurs de CC conçus spontanément ;
2. évaluer le rôle des grossesses multiples dans l'association entre l'AMP et le risque de prématurité chez les fœtus porteurs de CC.

Matériels et méthodes

1. Source de données

Les données utilisées pour ces analyses proviennent de l'étude Epicard (cf. "Sources des données" pour une description détaillée).

2. Design

Il s'agit d'une étude exposés/non exposés, comparant les fœtus porteurs de CC conçus par AMP aux fœtus porteurs de CC issus de grossesses spontanées.

Pour évaluer le rôle des grossesses multiples dans l'association entre l'exposition à l'AMP et le risque de prématurité, nous avons utilisé une approche basée sur des analyses de cheminement et une hypothèse contrefactuelle (cf. Chapitre IV pour une présentation détaillée de la méthodologie et § analyses statistiques de ce chapitre).

Cette approche permet de décomposer l'effet total de l'AMP sur le risque de prématurité en un effet direct et un effet indirect, i.e. l'effet qui serait dû ou médié par les grossesses multiples.

Les analyses ont porté sur l'ensemble des cas de CC, sur les CC isolées (i.e. sans anomalies chromosomiques ou anomalies d'un autre organe associées) et sur les CC isolées majeures (i.e. les CC isolées excluant les communications inter-ventriculaires isolées). Nous avons par ailleurs exclu de manière systématique les cas de communications inter-atriales isolées pour minimiser le risque de biais de diagnostic. Les prématurés bénéficient en effet plus souvent d'une échocardiographie qui peut conduire au diagnostic de CIA qui n'auraient pas été diagnostiquées autrement. De plus, il peut être difficile de faire la distinction entre une CIA et un foramen ovale persistant.

3. Variable principale à expliquer

La variable principale à expliquer était la probabilité (l'odds) de prématurité.

4. Variable explicative principale

La variable explicative principale était la variable AMP considérée en 2 classes (AMP oui/non); et en 3 classes: aucune méthode d'AMP, inducteurs de l'ovulation seuls IO, la FIV + l'ICSI (combinées). Les données disponibles sur l'exposition à l'AMP sont extraites des dossiers médicaux des mères (données qui ont été recueillies lors de l'interrogatoire des mères par le personnel médical).

5. Variables d'ajustement

Les variables considérées comme facteurs de confusion potentiels incluent: des caractéristiques maternelles (âge, profession, origine géographique), le diabète maternel (pré-existant ou gestationnel), les saignements vaginaux pendant la grossesse, la gestité, et l'année de naissance. Ces variables maternelles sont connues pour être associées au risque de prématurité et, sans que leur véritable effet soit établi avec exactitude, au risque de survenue de malformations [92, 107, 109, 115-117, 354]. L'âge maternel était découpé en 5 classes (<20, 20-29, 30-34, 35-39, >39 ans). La variable profession était codée selon la classification INSEE, en 5 catégories: sans profession, cadre, profession intermédiaire, fonctionnaire et commerçant. L'origine géographique était classifiée en 4 catégories: France, Afrique du Nord, Afrique Subsaharienne et autre. La gestité était codée en 2 catégories : primigeste et multigeste. L'année était considérée comme une variable continue.

D'autres facteurs relatifs à la prise en charge de la grossesse et de l'accouchement ont également été pris en compte de manière systématique : dépistage prénatal invasif (biopsie de villosités choriales, amniocentèse), diagnostic prénatal de la CC, déclenchement du travail ou césarienne avant travail.

La multiplicité de la grossesse était codée en 2 catégories : singletons / grossesses multiples.

6. Analyses statistiques

Les analyses univariées des différences entre fœtus conçus par AMP et fœtus conçus spontanément ont fait appel aux méthodes statistiques usuelles (Chi2, test exact de Fischer et test de Student). Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour comparer les différences de probabilité de prématurité entre fœtus conçus par AMP et fœtus conçus spontanément.

Pour évaluer le rôle des grossesses multiples dans l'association entre AMP et prématurité, nous avons choisi de considérer la multiplicité comme un médiateur dans cette association. Nous avons conduit des analyses par régression logistique basée sur un modèle par analyses de cheminement (path-analysis), pour décomposer l'effet total associé à l'AMP sur le risque de prématurité en un effet indirect (celui qui serait médié par l'association entre AMP et grossesses multiples) et un effet direct. L'hypothèse contrefactuelle sous-jacente peut se formuler comme : « Quel serait le risque de prématurité associé à l'AMP si les fœtus conçus par AMP avaient le même risque de grossesses multiples que les fœtus issus de conception spontanée ? ». Alternativement, l'hypothèse contrefactuelle peut se formuler par la question : « Quel serait le risque de prématurité associé à l'AMP si les fœtus issus de conception spontanée avaient le même risque de grossesses multiples que les fœtus conçus par AMP ? » [331, 335].

Les estimations obtenues pour ces deux hypothèses étaient très proches et nous rapportons les estimations correspondant à la première hypothèse contrefactuelle

énoncée ci-dessus.

Aucun ajustement n'a été fait pour les comparaisons multiples [295, 296] (Cf. Discussion générale pour une discussion détaillée).

Le seuil de significativité était fixé à 5%. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel Stata 12.

Résultats

1. Caractéristiques de la population d'étude

La population incluait 2190 nouveau-nés avec une information sur l'âge gestationnel de naissance. L'information sur l'exposition à l'AMP était disponible pour 2074 (94,7%) cas. Parmi eux, il y avait 1663 CC isolées (i.e. sans anomalies chromosomiques ou anomalies d'autres organes associées) et 635 CC isolées majeures (i.e. les CC isolées excluant les CIV).

Une conception par AMP (toutes méthodes combinées) était retrouvée chez 3,3% (69/2074) des cas, parmi lesquels 0,5% (11/2074) après IO seuls, 2,8% (58/2074) après FIV+ICSI.

Le Tableau V-1 (page 197) présente les caractéristiques de la population d'étude selon l'exposition à l'AMP. Les mères des fœtus porteurs de CC conçus par AMP étaient plus âgées (34,8 vs. 31,2 ans, $p<0,001$), appartenaient plus souvent à la catégorie professionnelle « cadres » (40,0 vs. 23,4%, $p=0,003$) que les mères des fœtus porteurs de CC conçus spontanément. Les grossesses multiples (43,4 vs. 3,2%, $p<0,001$) et les césariennes programmées (23,2 vs. 12,0%, $p=0,005$) étaient plus fréquentes pour les grossesses obtenues après AMP comparées aux grossesses spontanées.

Tableau V-1. Caractéristiques sociodémographiques des fœtus porteurs de CC selon leur exposition à l'AMP.

Caractéristiques		exposés		non exposés		p
		n	% [§]	n	% [§]	
Mère	Age (années)					
	moyenne (DS)		34,8 (4,7)		31,2 (5,6)	<0,001
	<20	0	0,0	32	1,6	
	20 - 29	6	8,7	732	36,6	
	30 - 34	32	46,4	691	34,5	<0,001
	35 - 39	21	30,4	397	19,8	
	≥ 40	10	14,5	149	7,5	
	Origine géographique					
	France	33	47,8	957	47,9	
	Afrique du Nord	11	15,9	397	19,9	
	Afrique Subsaharienne	8	11,6	274	13,7	0,557
	Autre	17	24,6	370	18,5	
	Profession					
	sans	8	12,3	550	29,0	
	cadre	26	40,0	444	23,4	
	intermédiaire	9	13,9	376	19,8	0,003
	employé / fonctionnaire	7	10,8	216	11,4	
	Autre	15	23,1	313	16,5	
	Gestité					
	1	32	46,4	678	33,8	
	2	19	27,5	604	30,1	0,080
	>2	18	26,1	722	36,0	
	Diabète	2	2,9	95	4,8	0,770
Père	Age (années)					
	moyenne (DS)		37,4 (5,8)		34,8 (7,0)	0,001
	<20	0	0,0	6	0,4	
	20 - 29	2	3,3	329	21,0	
	30 - 34	17	27,9	511	32,6	<0,001
	35 - 39	27	44,3	372	23,8	
	≥ 40	15	24,6	348	22,2	
	Origine géographique					
	France	41	61,2	945	48,7	
	Afrique du Nord	8	11,9	403	20,8	
	Afrique Subsaharienne	6	9,0	266	13,7	0,130
	Autre	12	17,9	328	16,9	
	Profession					
	sans	0	0,0	128	7,5	
	cadre	36	57,1	608	35,5	
	intermédiaire	4	6,4	242	14,1	0,002
	employé / fonctionnaire	3	4,8	127	7,4	
	Autre	20	31,8	606	35,4	
Grossesse	Multiplicité					
	singletons	39	56,5	1941	96,8	<0,001
	multiples	30	43,4	64	3,2	
	Petit pour l'âge gestationnel	19	27,5	261	13,0	0,001
	Métrorragies	1	1,5	22	1,15	0,561
	Dépistage prénatal invasif	16	23,2	422	21,1	0,675
	Diagnostic prénatal de CC	11	15,9	433	21,6	0,260
	Déclenchement du travail	7	10,1	315	15,8	0,204
	Césarienne programmée	16	23,2	239	12,0	0,005

§ % calculés sur le nombre de cas sans données manquantes comme dénominateur.

Le Tableau V-2 (page 199) présente la probabilité d'exposition à l'AMP selon les caractéristiques de la population. La conception par AMP augmentait avec l'âge maternel (de 0,0% pour les mères de moins de 20 ans à 6,3% pour les mères de plus de 40 ans, $p < 0,001$), était plus fréquente dans la catégorie professionnelle « cadres » et plus basse dans la catégorie « sans emploi » (5,5% et 1,4% respectivement, $p = 0,003$) et était retrouvée chez 6,3% des cas de césarienne programmée vs. 2,9% pour les autres modes d'accouchement ($p = 0,005$).

Tableau V-2. Comparaison de la fréquence d'exposition à l'AMP selon les caractéristiques sociodémographiques des fœtus porteurs de CC.

		N	% [§]	p
Mère	Age (années)			
	<20	32	0,0	
	20 - 29	738	0,8	
	30 - 34	723	4,4	<0,001
	35 - 39	418	5,0	
	≥ 40	159	6,3	
	Origine géographique			
	France	990	3,3	
	Afrique du Nord	408	2,7	0,557
	Afrique Subsaharienne	282	2,8	
	Autre	387	4,4	
	Profession			
	sans	558	1,4	
	cadre	470	5,5	
	intermédiaire	385	2,3	0,003
	employé / fonctionnaire	223	3,1	
	Autre	328	4,6	
	Gestité			
	1	710	4,5	
	2	623	3,1	0,080
	>2	740	2,4	
Père	Diabète			
	non	1971	3,4	0,770
	oui	97	2,1	
	Age (années)			
	<20	6	0,0	
	20 - 29	331	0,6	
	30 - 34	528	3,2	<0,001
	35 - 39	399	6,8	
	≥ 40	363	4,1	
	Origine géographique			
	France	986	4,2	
	Afrique du Nord	411	2,0	0,130
	Afrique Subsaharienne	272	2,2	
	Autre	340	3,5	
	Profession			
	sans	128	0,0	
	cadre	644	5,6	
	intermédiaire	246	1,6	0,002
	employé / fonctionnaire	130	2,3	
	Autre	626	3,2	
Grossesse	Multiplicité			
	singletons	1980	2,0	<0,001
	multiple	94	31,9	
	Petit pour l'âge gestationnel			
	non	1792	2,8	0,001
	oui	280	6,8	
	Métrorragies			
	non	1953	3,5	0,561
	oui	23	4,4	
	Dépistage prénatal invasif			
	non	1632	3,3	0,675
	oui	438	3,7	
	Diagnostic prénatal de CC			
	non	1630	3,6	0,260
	oui	444	2,5	
	Déclenchement du travail			
	non	1743	3,6	0,204
	oui	322	2,2	
	Césarienne programmée			
	non	1808	2,9	0,005
	oui	255	6,3	

§ % calculés sur le nombre de cas sans données manquantes comme dénominateur.

2. Probabilité de prématurité

Le Tableau V-3 (page 202) présente les analyses uni et multivariées de la probabilité (odds) de prématurité associée à l'AMP.

Ensemble des CC

Une naissance prématurée avait concerné 40,6% des fœtus porteurs de CC conçus après AMP vs. 12,7% de ceux conçus spontanément ($p < 0,001$). Le type de prématurité n'était pas différent : la prématurité était induite chez 35,7% des fœtus porteurs de CC conçus par AMP vs. 25,1% des fœtus conçus spontanément ($p = 0,332$).

L'exposition à l'AMP (toutes méthodes combinées) était associée à une multiplication par plus de 4 du risque de prématurité (OR non ajusté = 4,7 IC95% 2,8-7,7) ; association qui restait similaire après prise en compte des facteurs de confusion potentiels (OR ajusté = 5,0 IC95% 2,9-8,6).

Les deux méthodes d'AMP étaient associées à une augmentation du risque de prématurité même si l'association n'était statistiquement significative que pour la FIV+ICSI :

- pour les IO : OR ajusté = 3,1 IC95% 0,7-12,7;
- pour la FIV+ICSI : OR ajusté = 5,4 IC95% 3,0-9,7;

CC isolées

Pour les CC isolées, les résultats étaient généralement similaires à ceux obtenus pour l'ensemble des CC mais avec des intervalles de confiance plus larges :

- pour l'ensemble des méthodes d'AMP combinées : OR ajusté = 5,3 IC95% 2,9-9,8;
- pour les IO : OR ajusté = 3,2 IC95% 0,6-18,7;
- pour la FIV+ICSI : OR ajusté = 5,7 IC95% 3,0-10,8;

CC isolées majeures

Pour les CC isolées majeures, les associations semblaient légèrement inférieures à ceux obtenues pour l'ensemble des CC, mais là encore les intervalles de confiance étaient larges :

- pour l'ensemble des méthodes d'AMP combinées : OR ajusté = 3,6 IC95% 1,4-9,4;
- pour les IO : OR ajusté = 2,2 IC95% 0,2-26,3, sachant que les analyses sont basées sur 1 cas et donc difficilement interprétables ;
- pour la FIV+ICSI : OR ajusté = 4,0 IC95% 1,4-11,2;

Tableau V-3. Analyses de l'association entre l'AMP et le risque de prématurité chez les fœtus porteurs de CC.

CC	AMP	n	% (IC 95%)	p	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%
Ensemble des CC	Sans	255	12,7 (11,3-14,3)		1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	28	40,6 (28,9-53,1)	<0,001	4,7	2,8-7,7	5,0	2,9-8,6
	IO [§] seuls	3	27,3 (6,0-61,0)	<0,001	2,6	0,7-9,8	3,1	0,7-12,7
	FIV+ICSI [§]	25	43,1 (30,2-56,8)		5,2	3,0-8,9	5,4	3,0-9,7
CC isolées	Sans	171	10,6 (9,1-12,2)		1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	21	38,9 (25,9-53,1)	<0,001	5,4	3,0-9,5	5,3	2,9-9,8
	IO [§] seuls	2	28,6 (3,7-71,0)	<0,001	3,4	0,6-17,5	3,2	0,6-18,7
	FIV+ICSI [§]	19	40,4 (26,4-55,7)		5,7	3,1-10,4	5,7	3,0-10,8
CC majeures isolées	Sans	102	16,6 (13,8-19,8)		1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	10	47,6 (25,7-70,2)	<0,001	4,6	1,9-11,0	3,6	1,4-9,4
	IO [§] seuls	1	25,0 (0,6-80,6)	0,001	1,7	0,2-16,2	2,2	0,2-26,3
	FIV+ICSI [§]	9	52,9 (27,8-77,0)		5,6	2,1-15,0	4,0	1,4-11,2

* l'odds ratio (OR) représente le risque (odds) de prématurité des fœtus porteurs de CC exposés à l'AMP relativement à celui des fœtus porteurs de CC non-exposés à l'AMP .

†Ajusté pour les caractéristiques sociodémographiques maternelles (âge, origine géographique, profession), la gestité, le diabète, les métrorragies , le dépistage prénatal invasif, le diagnostic prénatal de CC, le retard de croissance intra-utérin, le déclenchement du travail ou la césarienne programmée et l'année de naissance.

§ IO : inducteurs de l'ovulation ; FIV: fécondation in vitro; ICSI: injection intracytoplasmique de spermatozoïde.

3. Analyses de cheminement : effets direct et indirect (médié par les grossesses multiples)

Le Tableau V-4 (page 205) présente les estimations obtenues dans le modèle d'analyses de cheminement, avec la décomposition de l'effet total de l'AMP sur le risque de prématurité en ses composantes directe et indirecte (médiée par les grossesses multiples).

Ensemble des CC

L'AMP (toutes méthodes combinées) était associée à une augmentation significative du risque de prématurité (effet total : OR ajusté = 4,8 IC95% 2,8-8,0). Les fœtus conçus par AMP auraient un risque de prématurité 1,7 fois plus élevé que les fœtus conçus spontanément si le risque de grossesses multiples après AMP était maintenu constant au niveau de celui des grossesses multiples spontanées (effet direct : OR ajusté = 1,7 IC95% 1,0-2,8). Ce résultat suggère que la taille d'effet de l'effet indirect sur le risque de prématurité (i.e. celui médié par les grossesses multiples) est de 66,9% relativement à l'effet total.

Les IO étaient associés à une augmentation non significative du risque de prématurité (effet total : OR ajusté = 2,9 IC95% 0,9-9,1). Les fœtus conçus par IO auraient un risque de prématurité 1,4 fois plus élevé que les fœtus conçus spontanément si le risque de grossesses multiples après IO était maintenu constant au niveau de celui des grossesses multiples spontanées (effet direct : OR ajusté = 1,4 IC95% 0,4-4,6). Ce résultat suggère que la taille d'effet de l'effet indirect sur le risque de prématurité (i.e. celui médié par les grossesses multiples) est de 68,3% relativement à l'effet total.

La FIV+ICSI était associée à une augmentation significative du risque de prématurité (effet total : OR ajusté = 5,2 IC95% 3,0-9,0). Les fœtus conçus par FIV auraient un risque de prématurité 1,7 fois plus élevé que les fœtus conçus spontanément si le risque de grossesses multiples après FIV était maintenu constant au niveau de celui des grossesses multiples spontanées (effet direct : OR ajusté = 1,7 IC95% 1,0-3,0). Ce résultat suggère que la taille d'effet de l'effet indirect sur le risque de prématurité (i.e. celui médié par les grossesses multiples) est de 66,7% relativement à l'effet total.

Tableau V-4. Décomposition de l'effet total de l'AMP sur le risque de prématurité en ses composantes directe et indirecte (médiée par les grossesses multiples).

	AMP	Effet total				Effet direct				Effet indirect				estimation de la taille d'effet de l'effet indirect
		OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%	
Ensemble des CC	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	
	Toutes méthodes confondues	4,7	3,0-7,4	4,8	2,8-8,0	1,8	1,1-2,8	1,7	1,0-2,8	2,6	2,0-3,5	2,9	2,0-4,2	66,9%
	IO [§] seuls	2,6	0,7-9,1	2,9	0,9-9,1	1,4	0,4-5,1	1,4	0,4-4,6	1,9	1,0-3,7	2,1	1,2-3,6	68,3%
	FIV+ICSI [§]	5,2	2,9-9,5	5,2	3,0-9,0	1,9	1,1-3,1	1,7	1,0-3,0	2,8	2,0-3,9	3,0	2,1-4,2	66,7%
CC isolées	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	
	Toutes méthodes confondues	5,4	3,3-8,7	5,5	2,9-10,2	1,7	1,0-2,8	1,7	1,0-2,9	3,2	2,3-4,4	3,2	2,3-4,5	68,1%
	IO [§] seuls	3,4	1,0-11,4	3,3	0,8-14,3	1,5	0,3-8,0	1,5	0,2-9,0	3,3	0,8-6,6	2,2	0,8-6,2	66,9%
	FIV+ICSI [§]	5,7	3,0-11,0	5,9	3,0-11,4	1,7	0,9-3,3	1,8	0,9-3,5	3,3	2,2-5,0	3,3	2,2-5,1	68,2%
CC majeures isolées	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.	
	Toutes méthodes confondues	4,6	1,7-11,9	3,9	1,5-9,9	2,2	0,8-6,0	1,8	0,7-4,5	2,1	1,3-3,5	2,2	1,2-3,9	57,7%
	IO [§] seuls	1,7	0,3-8,1	1,9	0,9-4,2	1,8	0,4-9,0	2,1	1,0-4,7	0,9	0,9-1,0	0,9	0,9-4,2	-16,5%
	FIV+ICSI [§]	5,6	1,7-18,5	4,5	1,2-17,4	2,3	0,7-8,1	1,8	0,5-6,4	2,5	1,3-4,5	2,6	1,4-4,6	62,7%

* l'odds ratio (OR) représente le risque (odds) de prématurité des fœtus porteurs de CC exposés à l'AMP relativement à celui des fœtus porteurs de CC non-exposés à l'AMP.

†Ajusté pour les caractéristiques sociodémographiques maternelles (âge, origine géographique, profession), la gestité, le diabète, les métrorragies, le dépistage prénatal invasif, le diagnostic prénatal de CC, le retard de croissance intra-utérin, le déclenchement du travail ou la césarienne programmée et l'année de naissance.

§ IO : inducteurs de l'ovulation ; FIV: fécondation in vitro; ICSI: injection intracytoplasmique de spermatozoïde.

CC isolées

Pour les CC isolées, les estimations des effets total et direct et de la taille d'effet de l'effet indirect étaient relativement proches de celles obtenues pour l'ensemble des CC.

CC isolées majeures

Pour les CC isolées majeures, les résultats pour les IO sont basés sur 1 cas et sont donc difficiles à interpréter. Pour l'ensemble des méthodes d'AMP confondues et la FIV+ICSI, les associations observées sont légèrement inférieures à celles pour l'ensemble des CC, mais avec des intervalles de confiance larges.

Discussion

A partir des données issues d'une cohorte en population, nous avons évalué l'effet de la conception par AMP sur le risque de prématurité des fœtus porteurs de CC. Nous avons également évalué la contribution des grossesses multiples au risque de prématurité associé avec l'AMP en utilisant un modèle d'analyses de cheminement basé sur une approche contrefactuelle qui permet de décomposer l'effet total associé à l'AMP en un effet direct et un effet indirect (celui qui serait dû ou médié par les grossesses multiples).

Nous avons trouvé que 40% des fœtus porteurs de CC conçus par AMP (toutes méthodes combinées) étaient nés prématurément comparés à 12% pour ceux conçus spontanément. Après prise en compte des facteurs de confusion potentiels, l'AMP était associée à une multiplication par 5, statistiquement significative, du risque de prématurité chez les fœtus porteurs de CC comparés à des fœtus porteurs de CC issus de grossesses spontanées. Le risque de prématurité variait selon la méthode d'AMP considérée, et paraissait le plus important avec la FIV+ICSI. Dans les analyses de cheminement, nous avons observé que l'effet indirect de l'AMP, i.e. celui médié par ou du aux grossesses multiples, était environ 66% de l'effet total de l'AMP sur le risque de prématurité chez les fœtus porteurs de CC.

1. Comparaison à la littérature

Si l'association entre malformations congénitales et prématurité est connue, peu de données sont disponibles sur le risque de prématurité chez les fœtus porteurs de CC. La plupart des études se basent sur des données de séries hospitalières et peu d'études en population ont été publiées [94, 96, 98]. Tanner [98] a reporté qu'une naissance prématurée concernait 16% des enfants porteurs de CC contre environ 7% des enfants non porteurs de

CC. Dans l'étude de Purisch [96], le risque de prématurité chez les fœtus porteurs de CC était d'autant plus important que l'âge gestationnel était bas (pour l'ensemble des naissances prématurées : OR ajusté = 2,6 IC95% 2,3-2,9 ; pour les naissances <28 SA : OR ajusté = 4,3 IC95% 3,1-5,9). Enfin, dans une étude basée sur les données d'Epicard [94], une naissance prématurée avait concerné 13,5% des fœtus porteurs de CC et le risque de prématurité était multiplié par 2 par rapport à la population générale (témoins issus de l'enquête nationale périnatale). Cette augmentation de risque de prématurité concernait la prématurité spontanée et non la prématurité induite. Enfin, cette étude retrouvait également que le risque de prématurité variait selon la catégorie de CC.

A notre connaissance, notre travail est le premier à évaluer spécifiquement l'effet de la conception par AMP sur le risque de prématurité chez les fœtus porteurs de CC. Nos résultats montrent que l'exposition à l'AMP multiplie de manière notable le risque de prématurité des fœtus porteurs de CC, les exposant ainsi à la fois aux complications de la CC et de la prématurité. Il est possible que la prise en charge des grossesses obtenues par AMP soit différente de celles des grossesses spontanées [181]. Une partie de la prématurité associée à l'AMP pourrait donc être d'origine iatrogène et refléterait un biais de traitement. Dans nos données, le type de prématurité (spontanée vs. induite) n'apparaissait pas différent entre exposés et non exposés à l'AMP, mais la fréquence de césarienne programmée était plus élevée reflétant au moins en partie cette différence de prise en charge.

L'implication des grossesses multiples dans l'association entre l'AMP et les issues défavorables de la grossesse reste débattue [184, 187, 188, 213]. Le risque de naissance prématurée est également élevé chez les singletons conçus par AMP et ce quelle que soit la méthode considérée [170, 172-175, 178, 180, 181, 183, 185, 186, 190, 194, 195, 214,

215, 262], suggérant que d'autres facteurs que les grossesses multiples sont impliqués dans l'augmentation du risque de prématurité des fœtus conçus par AMP. Bien que la plupart des études aient évalué le risque de prématurité séparément pour les singletons et les grossesses multiples, aucune n'a testé formellement sur le plan statistique l'existence d'un effet d'interaction entre l'AMP et les grossesses multiples. De plus cette stratégie de stratification ne permet pas d'obtenir une estimation de la contribution des grossesses multiples au risque de prématurité chez les fœtus conçus par AMP.

Dans les analyses de cheminement, nous avons observé que les grossesses multiples pourraient expliquer près des 2/3 de l'augmentation du risque de prématurité des fœtus porteurs de CC conçus par AMP. En conséquence, 1/3 de l'augmentation de ce risque de prématurité pourrait être expliqué par d'autres mécanismes que les grossesses multiples. Parmi les facteurs potentiellement impliqués, le rôle du terrain d'infertilité sous-jacente [170, 190, 195] ou d'autres caractéristiques maternelles (autres que celles utilisées pour l'ajustement) ou paternelles [181] a été discuté.

2. Limites

Pour ce qui est de l'effet propre de la multiplicité (l'effet indirect), ce travail n'avait pas pour objectif d'étudier les mécanismes possibles d'une association entre la multiplicité et le risque de prématurité (indépendamment de l'exposition à l'AMP). En particulier, nous n'avons pas tenu compte de la zygocité (ou de la chorionicité), alors que l'AMP (FIV+ICSI) pourrait être associée à un risque plus élevé de jumeaux monozygotes [200-202]. Nos résultats suggèrent, que quel que soit le mécanisme sous-jacent, l'effet de la multiplicité *per se* sur le risque de prématurité est important. Il est cependant possible que, pour d'autres malformations que les CC la multiplicité *per se* puisse être un facteur de risque moins

important.

Nous n'avons également pas tenu compte du syndrome d'auto-lyse d'un jumeau (vanishing-twin syndrome; à différencier de la réduction embryonnaire). Ce syndrome, qui apparaît fréquent dans les grossesses obtenues par AMP, est associé à une augmentation du risque d'issues périnatales défavorables [195, 217, 218, 341, 342]. Certaines grossesses initialement gémellaires ont pu ainsi être classées parmi les grossesses singletons. Ce biais de classement s'il existe tendrait à sous-estimer l'association entre AMP et grossesses multiples et à diminuer l'estimation de l'effet indirect médié par les grossesses multiples.

Même si le nombre de cas de CC inclus est grand, l'exposition à l'AMP reste peu fréquente dans notre population et les intervalles de confiance de nos estimations sont larges, reflétant la relative imprécision de nos résultats, en particulier pour les différentes méthodes d'AMP. De plus, nous n'avons pas pu distinguer la FIV classique de l'ICSI. Des études restent nécessaires pour évaluer séparément les effets de chacune de ces méthodes.

Nous ne pouvons pas exclure une confusion résiduelle due à des facteurs associés à l'AMP et/ou à la multiplicité non pris en compte ou non identifiés. De plus cette étude ne permet pas de distinguer les effets qui pourraient être dus au terrain d'infertilité sous-jacente de ceux dus à l'AMP ou à la multiplicité *per se* [130, 132, 192, 240, 251, 257] (cf. discussion générale pour une discussion plus détaillée de l'effet propre de l'infertilité vs. l'effet de l'AMP).

Conclusion

En conclusion, nous avons observé que les fœtus porteurs de CC conçus par AMP avaient un risque de prématurité 5 fois plus élevé comparés aux fœtus porteurs de CC conçus

spontanément. Environ 2/3 du risque de prématurité associé à l'AMP était médié par les grossesses multiples.

Les fœtus porteurs de CC sont doublement exposés aux conséquences périnatales des CC et d'une naissance prématurée. Etant donné que l'AMP est associée à un risque plus élevé de CC et est d'un recours de plus en plus fréquent, le nombre de fœtus porteurs de CC conçus par AMP et donc à risque de prématurité est susceptible d'augmenter au cours du temps.

Synthèse des principaux résultats et discussion générale

Synthèse des principaux résultats

A partir de deux sources de données en population, nous avons dans un premier temps évalué le risque de CC associé à l'AMP pour l'ensemble des CC, des catégories de CC déterminées selon une classification anatomo-clinique établie par des cardiopédiatres [70], ainsi que pour 4 CC spécifiques (TGA, HLHS, TOF et CoA). Nous avons ensuite étudié l'impact de la conception par AMP sur la prise en charge prénatale des fœtus porteurs de CC et sur leur risque de prématurité. Nous avons également cherché à quantifier la contribution des grossesses multiples dans les associations entre l'AMP et le risque de CC, ainsi qu'entre l'AMP et le risque de prématurité chez les fœtus porteurs de CC.

Pour évaluer le risque de CC associé à l'AMP, nous avons eu recours à une méthodologie cas / témoins avec témoins malformés, fréquemment utilisée dans l'étude des facteurs de risque de malformations congénitales et dont les avantages et les inconvénients ont été discutés dans la littérature (cf. infra paragraphe Limites générales). Nous avons observé que l'AMP était associée à une augmentation de 30% du risque de l'ensemble des CC (OR ajusté = 1,3 IC95% 1,0-1,6) et de 40% du risque de CC sans anomalies chromosomiques associées (OR ajusté = 1,4 IC95% 1,1-1,7) [299]. Nous avons également retrouvé qu'il existait des associations variables selon la catégorie de CC et la méthode d'AMP considérées. Il est d'une particulière importance d'étudier des anomalies spécifiques puisqu'il est connu qu'un tératogène donné n'est associé qu'à un spectre limité de

malformations. Nous avons ainsi observé que l'AMP était associée à une multiplication par un facteur 2,4 du risque de tétralogie de Fallot (OR ajusté = 2,4 IC95% 1,5-3,7), alors que nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative pour les trois autres CC étudiées [322].

Dans notre population, il ne semblait pas que l'exposition à l'AMP modifiât le recours au diagnostic prénatal et à l'interruption médicale de grossesse chez les fœtus porteurs de CC comparés aux fœtus porteurs de CC conçus spontanément.

Nous avons par ailleurs observé que le risque de prématurité des fœtus porteurs de CC conçus par AMP était environ 5 fois plus élevé que celui des fœtus porteurs de CC conçus spontanément (OR ajusté = 5,0 IC95% 2,9-8,6).

En nous basant sur une méthodologie d'analyses de cheminement peu utilisée dans notre domaine d'étude et à notre connaissance jamais utilisée dans l'évaluation des agents potentiellement tératogènes, nous avons retrouvé que les grossesses multiples contribuaient pour environ 20% au risque plus élevé de tétralogie de Fallot associé à l'AMP que nous avons observé [355]. Enfin, les grossesses multiples contribuaient pour environ 2/3 du risque de prématurité associé à l'AMP chez les fœtus porteurs de CC.

Limites générales de nos études

Les limites de nos travaux proviennent des caractéristiques des données y compris de l'absence au moment de l'enregistrement de certaines informations potentiellement d'intérêt, de la méthodologie cas-témoins malformés employée exposant en particulier à un risque de biais de sélection en cas d'étiologie commune entre les cas et les malformations témoins, ou encore de considérations statistiques.

Par ailleurs, les spécificités de la législation française concernant la prise en charge de l'infertilité, le recours au DPN et à l'IMG, ainsi que le contexte propre à Paris et à sa proche banlieue (petite couronne) où l'offre de soins est particulièrement riche font que nos résultats peuvent ne pas être généralisables à d'autres populations ou à d'autres contextes de soins.

1. Caractéristiques des données

Le Registre des malformations de Paris est un Registre en population. Le recueil des données s'y montre quasi-exhaustif. En particulier, les prévalences à la naissance des CC sont comparables à ou plus élevées que celles des autres Registres européens [80], alors même que le recours à l'interruption médicale de grossesse est beaucoup plus fréquent dans la population parisienne.

L'utilisation de deux sources de données pour les cas de CC peut (se) questionner. Elle a pour avantage d'améliorer la puissance des études en augmentant le nombre de cas disponibles. Même si les zones et les durées d'inclusion sont différentes entre les deux sources de données, une méthodologie semblable est utilisée dans le recueil et

l'enregistrement des cas (au moins pour les données d'inclusion d'Epicard). Pour réduire les hétérogénéités éventuelles entre ces deux sources de données, en particulier parce que les témoins étaient issus uniquement des données du Registre, seuls les cas inclus en prénatal et dans les 7 premiers jours de vie dans les données d'Epicard ont été retenus dans les analyses des Chapitres II (risque de 4 CC spécifiques) et III (rôle des grossesses multiples dans l'association entre AMP et TOF). Par ailleurs, pour évaluer l'importance de ce problème, nous avons mené des analyses de sensibilité en limitant les analyses aux données issues du registre : les résultats étaient similaires à ceux obtenus avec l'utilisation des deux sources de données.

L'inclusion de tous les enfants nés-vivants, mort-nés de plus de 22 SA et des IMG permet une meilleure appréciation du nombre total de malformés et donc une estimation plus précise du risque de CC associé à l'AMP. Nous avons cependant montré dans le Chapitre IV (effet de l'AMP sur la prise en charge prénatale des fœtus porteurs de CC), que les naissances vivantes pouvaient constituer un groupe raisonnable pour évaluer les risques de CC associés à l'AMP puisqu'il n'existait pas de différences en terme de recours au diagnostic prénatal et à l'interruption médicale de grossesse entre les grossesses conçues par AMP et les grossesses spontanées. Ce résultat obtenu sur l'ensemble des CC n'implique pas qu'il puisse être généralisé à des catégories de CC ou des CC spécifiques plus fréquemment associées à l'interruption médicale de grossesse (p.ex. syndrome d'hypoplasie du cœur gauche).

Par ailleurs, un certain nombre de cas de CC peut avoir échappé: fausses-couches spontanées précoces (qui échappent quasiment à toute possibilité d'enregistrement systématique), IMG pour une autre anomalie que cardiaque et n'ayant pas fait l'objet d'un

examen fœtopathologique à la recherche d'une CC (p.ex. trisomie 21), CC diagnostiquées au-delà de la période d'enregistrement des cas (séjour en maternité/1 semaine de vie), alors même que plusieurs études ont montré que des CC majeures pouvaient échapper au diagnostic en période néonatale et dans les premiers mois de vie [38, 78, 79].

L'AMP est généralement définie dans les études comme les méthodes où il existe une manipulation des gamètes et des embryons (insémination artificielle, FIV et ICSI) et il existe peu d'études qui font la distinction, comme nous l'avons faite, entre les différentes méthodes d'AMP, en particulier FIV et ICSI. L'ICSI étant une méthode de fécondation *in vitro*, il est possible que dans notre étude certains sujets conçus par ICSI aient été classés parmi les sujets conçus par FIV classique; dans ce cas, il existerait un biais de classement selon l'exposition. Il n'existe pas d'arguments pour penser que ce biais de classement puisse être différentiel entre les cas de CC et les témoins malformés. Un tel biais aurait surtout pour conséquence de masquer des différences entre FIV et ICSI.

Une seule étude a retrouvé une association entre IA et CC dans la littérature [132]. Nous avons cependant fait le choix de ne pas inclure les cas conçus par IA pour plusieurs raisons : 1) les données du Registre contiennent peu de cas conçus par IA, 2) la distinction entre IA avec sperme du conjoint ou donneur n'est pas possible de manière systématique.

Une des forces de nos études étiologiques est d'avoir pu conduire des analyses séparées pour chaque méthode d'AMP ; en particulier nous avons distingué la FIV de l'ICSI ce qui est rarement le cas dans la littérature. Cependant, nous n'avons pas pu distinguer les différentes molécules utilisées comme inducteurs de l'ovulation alors que des associations différentes pour le risque malformatif ont été rapportées dans la littérature selon le type de

molécules [256, 263]. Le risque de CC apparaît ainsi plus élevé avec le clomifène, qui est la molécule généralement utilisée de 1^{ère} intention pour une induction de l'ovulation seule. Dans les protocoles de FIV et d'ICSI, il y a stimulation folliculaire mais pas d'induction de l'ovulation à proprement parler puisque les ovocytes sont recueillis par ponction ovarienne. Ce sont donc d'autres types de molécules, que le clomifène par exemple, qui sont utilisées. Une partie des effets observés pour la FIV ou l'ICSI pourrait donc provenir de l'effet propre des molécules de stimulation folliculaire.

Les données sur l'exposition à l'AMP proviennent des dossiers médicaux des mères et l'information est collectée activement par l'infirmière de recherche en charge de l'enregistrement des cas de malformations dans le Registre. Les données sur l'AMP peuvent certainement être incomplètes dans les dossiers médicaux, avec une sous-déclaration probable et conduire ainsi à une sous-estimation des associations étudiées. La fréquence d'exposition à la FIV+ICSI dans notre population est proche, bien que légèrement inférieure à celle rapportée dans l'échantillon national issu de l'enquête nationale périnatale 2010, qui est de 2,3% [1] ou celle des données de l'agence de Biomédecine [3], qui est de 2,7%. Outre une période d'inclusion différente (de 1987 à 2010 pour les données du Registre vs. une semaine en 2010 pour l'enquête nationale périnatale), le mode de recueil des données d'exposition à l'AMP est également différent puisque, dans l'enquête nationale périnatale, elles proviennent d'auto-questionnaires complétés par les mères. De plus, l'enquête nationale périnatale n'inclut pas les IMG. Les différences apparentes en terme d'exposition à l'AMP entre nos données et celles de l'enquête nationale périnatale doivent donc être interprétées avec précaution.

Même si nos données ne représentent pas tous les cas ou témoins exposés à l'AMP, nous n'avons cependant aucune raison de croire qu'une sous-déclaration de l'exposition puisse être liée aux malformations incluses dans nos études. En particulier, nous n'avons aucun argument pour penser que l'exposition à l'AMP puisse être sur-déclarée (ou moins sous-déclarée) pour les cas de tétralogie de Fallot comparés aux autres CC spécifiques étudiées (TGA, HLHS, CoA). L'absence d'association significative entre l'AMP et ces autres CC ne semble donc pas pouvoir être due à des différences dans la détermination de l'exposition.

2. Méthodologie d'étude

Le design « optimal » pour évaluer le risque de CC en relation avec l'AMP serait la constitution d'une cohorte prospective incluant toutes les grossesses des femmes souhaitant concevoir, avec une méthodologie standardisée de définition et d'enregistrement des cas et de suivi. Cependant, il serait nécessaire d'inclure plusieurs dizaines ou centaines de milliers d'enfants ou fœtus pour obtenir une estimation raisonnable des associations pour les catégories de CC (et plus encore pour les CC spécifiques).

Étant donné que les CC sont des événements rares, le design cas-témoins apparaît comme le plus faisable dans ce contexte et, de manière plus générale, est de loin le plus utilisé pour évaluer le risque de malformations lié aux expositions environnementales ou médicamenteuses [297, 298].

De plus, les données disponibles dans le Registre ou Epicard ne nous permettaient pas de comparer nos cas à des témoins « sains », issus de la même population. Une source externe de témoins aurait pu être l'enquête nationale périnatale, mais les méthodologies et les

informations disponibles sur l'AMP sont très différentes (cf. supra pour la description de l'enquête nationale périnatale).

Une source de biais potentiels est donc le choix de témoins malformés utilisés dans les études étiologiques. En effet, le choix de témoins malformés expose au risque de biais de sélection lié à une étiologie ou exposition commune, c'est-à-dire si l'AMP est associé au risque de certaines malformations que nous avons incluses dans le groupe témoin.

Dans nos études, le choix de témoins malformés s'est fait selon les recommandations de Hook [292], en sélectionnant des malformations spécifiques fréquentes, facilement diagnostiquées et hétérogènes sur le plan anatomique pour lesquelles aucune association avec l'AMP n'a été décrite.

Le choix de malformations fréquentes et hétérogènes tend à diminuer (diluer) l'effet d'un potentiel biais de sélection. La possibilité d'un biais de sélection résiduel ne peut être exclue, liée à l'inclusion dans le groupe témoins de malformations qui sont en fait associées à l'AMP (de manière non encore reportée dans la littérature). Ce biais de sélection résiduel pourrait tendre soit à une sous-estimation des associations «réelles» entre CC et AMP (i.e. celles qui seraient obtenues avec un groupe témoins idéal) si l'AMP est associée à une augmentation du risque des malformations incluses dans le groupe témoins; soit à une sur-estimation des associations entre CC et AMP si l'AMP est associée à une diminution du risque des malformations incluses dans le groupe témoins; cependant il existe peu d'arguments pour penser que l'AMP puisse être associée à un effet «protecteur» et une diminution du risque de malformations.

Le choix de témoins malformés a comme principal avantage de diminuer le biais dans la détermination de l'exposition ou le biais de rappel sur l'exposition dans le cadre d'une étude en population: on peut en effet supposer que l'exposition à l'AMP est renseignée de manière plus homogène que si les témoins avaient été choisis parmi des sujets sains. L'existence d'un biais de classement différentiel sur l'exposition ne peut être totalement exclue si l'AMP est renseignée différemment en cas de CC comparés aux malformations incluses dans le groupe témoins, mais nous n'avons pas d'élément a priori pour le penser.

Une étude récente [293] a comparé les estimations du risque malformatif associé à l'exposition à des médicaments en utilisant trois groupes témoins différents : des témoins sains exposés à aucun médicament, des témoins malformés exposés à aucun médicament et des témoins malformés exposés à d'autres médicaments que le médicament étudié. Les résultats montrent que l'utilisation de témoins sains expose à un risque de biais de classification différentielle et à une surestimation systématique des associations comparée aux deux autres stratégies et que cette surestimation est d'autant plus importante que la fréquence d'exposition est faible. La méthodologie cas/témoins malformés apparaît donc une stratégie valide dans notre contexte d'étude.

3. Rôle des caractéristiques maternelles et paternelles

La question du rôle de l'histoire reproductive et de l'infertilité sous-jacente dans l'association entre AMP et CC demeure [130, 132, 181, 184, 190, 191, 240, 257, 269]. La réponse apportée dans notre étude ne peut être que partielle par la prise en compte de facteurs de confusion, comme l'ajustement sur des caractéristiques maternelles ou paternelles. Il n'est pas établi si les risques de malformations congénitales liés à l'AMP sont dus au traitement

ou à l'infertilité sous-jacente. De plus, les différences d'effet observées entre méthodes d'AMP peuvent refléter, au moins en partie, un biais d'indication lié aux différences qui peuvent exister en termes d'indication entre méthodes d'AMP. C'est en particulier le cas de l'ICSI, indiquée en cas d'infertilité d'origine masculine. Mais en même temps, les indications de l'ICSI, qui initialement ne portaient que sur des causes d'infertilité d'origine masculine, se sont progressivement élargies à d'autres causes (infertilité d'origine féminine/mixte ou infertilité inexplicée, échecs de FIV); cette technique ne peut donc pas être considérée exclusivement comme un marqueur indirect de facteurs paternels.

Dans l'étude d'Ericson [241], l'augmentation du risque de malformations congénitales retrouvée chez les enfants nés après FIV ou ICSI n'était plus observée après ajustement sur la durée pendant laquelle les femmes avaient cherché à être enceintes («involuntary childlessness»). Les auteurs concluaient que l'augmentation du risque était expliquée principalement par l'infertilité plutôt que le traitement. Cependant, la définition de la variable («involuntary childlessness») et sa corrélation avec le degré d'infertilité ne sont pas claires.

Dans l'étude de Zhu [132], le risque de l'ensemble des malformations congénitales chez les singletons augmentait avec la durée pendant laquelle les femmes avaient cherché à être enceintes («time to pregnancy») et était plus élevé (mais de manière non significative) chez les singletons nés de couples infertiles ayant eu recours à l'AMP comparés aux singletons nés de couples infertiles ayant conçu spontanément, ce qui suggère le rôle de l'infertilité *per se* dans le risque de malformations. Cependant, cette étude ne mettait pas en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de CC chez les enfants issus de femmes infertiles ayant conçu par AMP comparés aux enfants issus de femmes infertiles

ayant conçu spontanément. Ainsi dans cette étude, le terrain d'infertilité ne semblait pas jouer un rôle dans le cas des CC.

Dans l'étude de Davies [240], le risque global de malformation était plus élevé chez les femmes ayant précédemment conçu par AMP ou chez les femmes infertiles ayant conçu spontanément.

Dans la méta-analyse de Rimm [257], les auteurs ont considéré à partir des résultats de Zhu [132] que l'infertilité contribuait pour 40% dans le risque de malformations (en se basant sur la différence de 40% retrouvée dans les estimations de Zhu entre les enfants conçus par AMP chez des femmes infertiles et ceux conçus spontanément chez des femmes infertiles).

4. Considérations statistiques

Même si notre étude est basée sur un échantillon de cas de CC parmi les plus larges publiés dans la littérature, l'exposition à l'AMP, en particulier à l'ICSI, demeure peu fréquente en population générale et dans les données du Registre et de l'étude Epicard. Les intervalles de confiance des estimations de l'association entre AMP et CC, en particulier les catégories de CC, sont larges et indiquent la part d'imprécision de certains de nos résultats.

Un point qui reste controversé est la prise en compte ou non de l'effet des comparaisons multiples au moment des analyses. Nous n'avons pas fait d'ajustement pour tenir compte de l'effet potentiel des comparaisons multiples, en particulier dans les analyses des associations entre l'AMP et les catégories de CC et les CC spécifiques. Cette démarche suit

les recommandations de Rothman [295] et de Savitz [296] dans le cas des études observationnelles, comme la nôtre, ayant pour objectif d'examiner et de détecter de *possibles* associations spécifiques. De plus le choix d'une méthodologie statistique adéquate reste encore discuté entre experts.

Nos données ne nous permettent pas par ailleurs d'identifier les enfants issus d'une même mère. Nous n'avons donc pas pu prendre en compte un effet de cluster au sein de fratries. Néanmoins, étant donnée la fréquence d'exposition à l'AMP au niveau de la population générale, l'effet de cluster dans nos données serait mineur. A notre connaissance, aucune des études antérieures sur les risques associés à l'AMP n'a tenu compte d'un effet de cluster.

Impacts en terme de Santé Publique

A partir de nos résultats, nous avons calculé les fractions de risque attribuable qui représentent la proportion des cas qui pourraient être dus à l'AMP ou, de manière équivalente, les cas qui pourraient être évités en l'absence d'exposition à l'AMP toutes choses égales par ailleurs *ceteris paribus* et en supposant causales les associations observées entre AMP et risque de CC (ce qui peut bien sûr ne pas être le cas). Ces calculs estiment à 2% les cas de CC sans anomalie chromosomique associée qui pourraient être causés par l'AMP (toutes méthodes confondues et en supposant une exposition à l'AMP de 5% dans la population générale) et à 1,2% ceux causés par FIV + ICSI. Pour la TOF, on peut estimer à 6,5% le nombre de cas causés par l'AMP et à 2% ceux causés par l'ICSI (avec une exposition de 1%). Ces proportions sont assez similaires à celles calculées pour d'autres facteurs de risque majeurs de CC [356] et pourraient augmenter puisque l'exposition à l'AMP tend à devenir de plus en plus fréquente.

L'association semblant plus spécifique observée entre le risque de TOF et l'AMP pourrait servir à étayer des recherches fondamentales sur les mécanismes embryonnaires de survenue d'une TOF.

L'approche contrefactuelle présentée aux Chapitres III et V peut aussi permettre de formuler des hypothèses sur les relations causales en jeu et les mécanismes biologiques possibles [329, 337]. Cette approche peut être utile pour évaluer le nombre de cas de CC / la proportion de cas de CC (dans notre étude de TOF) qui pourraient être évités si le risque de grossesses multiples après AMP était celui observé dans les grossesses spontanées. Nos résultats ont également mis en évidence le rôle très important des grossesses multiples

dans le risque de prématurité des fœtus porteurs de CC, puisqu'elles y contribuaient pour 2/3; l'approche contrefactuelle permet ainsi de quantifier la proportion de naissances prématurées chez les fœtus porteurs de CC liées aux grossesses multiples après AMP.

L'absence de différence en terme de diagnostic prénatal peut faire supposer que les grossesses issues d'AMP ne sont pas prises en charge de manière différente des grossesses spontanées alors même que ce sont par définition des grossesses à risque. Un changement des pratiques de suivi de ces grossesses pourrait amener à des diagnostics prénataux plus fréquents. Il apparaît également nécessaire que les cliniciens en charge des grossesses issues d'AMP puissent être informés du sur-risque de prématurité que représente la présence d'une CC chez le fœtus.

Perspectives

Les études étiologiques présentées ici s'inscrivent dans le cadre plus large d'un projet de recherche d'évaluation du risque malformatif associé à l'AMP. Des analyses similaires seront conduites pour évaluer le risque d'autres malformations, notamment les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida, anencéphalies) ou les malformations digestives (gastroschisis, atrésie de l'œsophage, atrésie anale)

Le travail spécifique sur les CC va se poursuivre en premier lieu par l'évaluation du risque d'autres issues périnatales défavorables (comme le retard de croissance intra-utérin ou la mort fœtale in utero) chez les fœtus porteurs de CC exposés à l'AMP.

A plus long-terme, en se basant sur les données de suivi de la cohorte Epicard, une thématique portant sur les effets de l'exposition à l'AMP sur la croissance et le neurodéveloppement des enfants porteurs de CC sera développée.

Les méthodologies statistiques mises en œuvre dans ce travail, en particulier les analyses de cheminement, seront étendues pour concevoir des modèles plus complexes pouvant inclure plusieurs variables médiatrices ou des effets d'interaction (« moderated mediation »).

Bibliographie

1. Blondel, B., N. Lelong, M. Kermarrec, and F. Goffinet, *Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2012. **41**(4): p. e1-e15.
2. Agence de Biomédecine, *Rapport annuel et bilan des activités 2007*. p. <http://www.agence-biomedecine.fr/uploads/document/rapp-synth2007.pdf>.
3. Agence de Biomédecine, *Rapport annuel d'activité*. 2012: p. http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_vdef.pdf.
4. Houyel, L., *Embryologie du coeur normal*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 2009. **11-001-C-10**.
5. Bajolle, F., S. Zaffran, and D. Bonnet, *Genetics and embryological mechanisms of congenital heart diseases*. Arch Cardiovasc Dis, 2009. **102**(1): p. 59-63.
6. Bittel, D.C., et al., *Gene expression in cardiac tissues from infants with idiopathic conotruncal defects*. BMC Med Genomics, 2011. **4**: p. 1.
7. Bruneau, B.G., *The developmental genetics of congenital heart disease*. Nature, 2008. **451**(7181): p. 943-8.
8. Fahed, A.C., B.D. Gelb, J.G. Seidman, and C.E. Seidman, *Genetics of congenital heart disease: the glass half empty*. Circ Res, 2013. **112**(4): p. 707-20.
9. Hutson, M.R. and M.L. Kirby, *Model systems for the study of heart development and disease. Cardiac neural crest and conotruncal malformations*. Semin Cell Dev Biol, 2007. **18**(1): p. 101-10.
10. Mahler, G.J. and J.T. Butcher, *Cardiac developmental toxicity*. Birth Defects Res C Embryo Today, 2011. **93**(4): p. 291-7.
11. Pierpont, M.E., et al., *Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American*

- Academy of Pediatrics. Circulation*, 2007. **115**(23): p. 3015-38.
12. van Weerd, J.H., K. Koshiba-Takeuchi, C. Kwon, and J.K. Takeuchi, *Epigenetic factors and cardiac development. Cardiovasc Res*, 2011. **91**(2): p. 203-11.
 13. Weismann, C.G. and B.D. Gelb, *The genetics of congenital heart disease: a review of recent developments. Curr Opin Cardiol*, 2007. **22**(3): p. 200-6.
 14. Acharya, G., N. Archer, and J.C. Huhta, *Functional assessment of the evolution of congenital heart disease in utero. Curr Opin Pediatr*, 2007. **19**(5): p. 533-7.
 15. Rosenthal, E., *Coarctation of the aorta from fetus to adult: curable condition or life long disease process? Heart*, 2005. **91**(11): p. 1495-502.
 16. Danford, D.A., *Clinical and basic laboratory assessment of children for possible congenital heart disease. Curr Opin Pediatr*, 2000. **12**(5): p. 487-91.
 17. Bradshaw, E.A. and G.R. Martin, *Screening for critical congenital heart disease: advancing detection in the newborn. Curr Opin Pediatr*, 2012. **24**(5): p. 603-8.
 18. Mahle, W.T., G.R. Martin, R.H. Beekman, 3rd, and W.R. Morrow, *Endorsement of Health and Human Services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. Pediatrics*, 2012. **129**(1): p. 190-2.
 19. Knowles, R., et al., *Newborn screening for congenital heart defects: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess*, 2005. **9**(44): p. 1-152, iii-iv.
 20. Mahle, W.T., et al., *Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. Circulation*, 2009. **120**(5): p. 447-58.
 21. Martin, G.R., et al., *Implementing recommended screening for critical congenital heart disease. Pediatrics*, 2013. **132**(1): p. e185-92.
 22. Thangaratinam, S., K. Brown, J. Zamora, K.S. Khan, and A.K. Ewer, *Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. Lancet*, 2012. **379**(9835): p. 2459-64.
 23. Valmari, P., *Should pulse oximetry be used to screen for congenital heart disease? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007. **92**(3): p. F219-24.

24. Laussen, P.C., *Neonates with congenital heart disease*. Curr Opin Pediatr, 2001. **13**(3): p. 220-6.
25. Allan, L., *Fetal cardiac scanning today*. Prenat Diagn. **30**(7): p. 639-43.
26. Berg, C., et al., *Prenatal diagnosis of tricuspid atresia: intrauterine course and outcome*. Ultrasound Obstet Gynecol. **35**(2): p. 183-90.
27. Berkley, E.M., M.B. Goens, S. Karr, and V. Rappaport, *Utility of fetal echocardiography in postnatal management of infants with prenatally diagnosed congenital heart disease*. Prenat Diagn, 2009. **29**(7): p. 654-8.
28. Bonnet, D., *[Prenatal diagnosis of congenital heart diseases]*. Arch Pediatr, 2009. **16**(6): p. 625-7.
29. Bonnet, D., et al., *Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality*. Circulation, 1999. **99**(7): p. 916-8.
30. Chew, C., J.L. Halliday, M.M. Riley, and D.J. Penny, *Population-based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **29**(6): p. 619-24.
31. Carvalho, J.S., *Fetal heart scanning in the first trimester*. Prenat Diagn, 2004. **24**(13): p. 1060-7.
32. Carvalho, J.S., S.Y. Ho, and E.A. Shinebourne, *Sequential segmental analysis in complex fetal cardiac abnormalities: a logical approach to diagnosis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **26**(2): p. 105-11.
33. Comas Gabriel, C., et al., *Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population*. Prenat Diagn, 2002. **22**(7): p. 586-93.
34. Garne, E., *Prenatal diagnosis of six major cardiac malformations in Europe--a population based study*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001. **80**(3): p. 224-8.
35. Garne, E., C. Stoll, and M. Clementi, *Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(5): p. 386-91.
36. Khoo, N.S., P. Van Essen, M. Richardson, and T. Robertson, *Effectiveness of prenatal*

- diagnosis of congenital heart defects in South Australia: a population analysis 1999-2003.* Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2008. **48**(6): p. 559-63.
37. Khoshnood, B., et al., *Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation.* Pediatrics, 2005. **115**(1): p. 95-101.
 38. Khoshnood, B., et al., *Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study.* Heart, 2012.
 39. Neuman, A. and J.C. Huhta, *First trimester screening for congenital heart disease.* Minerva Cardioangiol, 2006. **54**(3): p. 337-54.
 40. Stoll, C., E. Garne, and M. Clementi, *Evaluation of prenatal diagnosis of associated congenital heart diseases by fetal ultrasonographic examination in Europe.* Prenat Diagn, 2001. **21**(4): p. 243-52.
 41. Hyett, J., G. Moscoso, and K. Nicolaides, *Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses.* Am J Med Genet, 1997. **69**(2): p. 207-16.
 42. Stumpflen, I., A. Stumpflen, M. Wimmer, and G. Bernaschek, *Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease.* Lancet, 1996. **348**(9031): p. 854-7.
 43. Hyett, J.A., M. Perdu, G.K. Sharland, R.S. Snijders, and K.H. Nicolaides, *Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects.* Ultrasound Obstet Gynecol, 1997. **10**(4): p. 242-6.
 44. Jouannic, J.M., et al., *Measurement of nuchal translucency for prenatal screening of congenital heart defects: a population-based evaluation.* Prenat Diagn, 2011. **31**(13): p. 1264-9.
 45. Makrydimas, G., et al., *Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers.* Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(1): p. 89-95.
 46. Bartlett, J.M., et al., *Effect of prenatal diagnosis on outcomes in D-transposition of the great arteries.* Pediatrics, 2004. **113**(4): p. e335-40.
 47. Blyth, M., D. Howe, J. Gnanapragasam, and D. Wellesley, *The hidden mortality of*

transposition of the great arteries and survival advantage provided by prenatal diagnosis.

Bjog, 2008. **115**(9): p. 1096-100.

48. Brackley, K.J., *et al.*, *Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left-heart syndrome: a case series.* Lancet, 2000. **356**(9236): p. 1143-7.
49. Copel, J.A., A.S. Tan, and C.S. Kleinman, *Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome?* Ultrasound Obstet Gynecol, 1997. **10**(4): p. 237-41.
50. Friedberg, M.K., *et al.*, *Prenatal detection of congenital heart disease.* J Pediatr, 2009. **155**(1): p. 26-31, 31 e1.
51. Fuchs, I.B., *et al.*, *Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2007. **29**(1): p. 38-43.
52. Kaguelidou, F., *et al.*, *Foetal echocardiographic assessment of tetralogy of Fallot and post-natal outcome.* Eur Heart J, 2008. **29**(11): p. 1432-8.
53. Kumar, R.K., J.W. Newburger, K. Gauvreau, S.A. Kamenir, and L.K. Hornberger, *Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally.* Am J Cardiol, 1999. **83**(12): p. 1649-53.
54. Lagopoulos, M.E., *et al.*, *Impact of prenatal diagnosis and anatomical subtype on outcome in double outlet right ventricle.* Am Heart J. **160**(4): p. 692-700.
55. Levey, A., *et al.*, *The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes.* Pediatr Cardiol. **31**(5): p. 587-97.
56. Levi, S., W.H. Zhang, S. Alexander, P. Viart, and H. Grandjean, *Short-term outcome of isolated and associated congenital heart defects in relation to antenatal ultrasound screening.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. **21**(6): p. 532-8.
57. Mahle, W.T., R.R. Clancy, S.P. McGaurn, J.E. Goin, and B.J. Clark, *Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome.* Pediatrics, 2001. **107**(6): p. 1277-82.
58. Montana, E., *et al.*, *Trends and outcomes after prenatal diagnosis of congenital cardiac*

- malformations by fetal echocardiography in a well defined birth population, Atlanta, Georgia, 1990-1994. J Am Coll Cardiol, 1996. 28(7): p. 1805-9.*
59. Raboisson, M.J., et al., *Impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries on obstetric and early postnatal management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. 142(1): p. 18-22.*
 60. Sharland, G., *Fetal cardiac screening and variation in prenatal detection rates of congenital heart disease: why bother with screening at all? Future Cardiol, 2012. 8(2): p. 189-202.*
 61. Sivarajan, V., D.J. Penny, P. Filan, C. Brizard, and L.S. Shekerdemian, *Impact of antenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome on the clinical presentation and surgical outcomes: the Australian experience. J Paediatr Child Health, 2009. 45(3): p. 112-7.*
 62. Yates, R.S., *The influence of prenatal diagnosis on postnatal outcome in patients with structural congenital heart disease. Prenat Diagn, 2004. 24(13): p. 1143-9.*
 63. Allan, L.D. and I.C. Huggon, *Counselling following a diagnosis of congenital heart disease. Prenat Diagn, 2004. 24(13): p. 1136-42.*
 64. Andrews, R.E., J.M. Simpson, G.K. Sharland, I.D. Sullivan, and R.W. Yates, *Outcome after preterm delivery of infants antenatally diagnosed with congenital heart disease. J Pediatr, 2006. 148(2): p. 213-6.*
 65. Chew, C., S. Stone, S.M. Donath, and D.J. Penny, *Impact of antenatal screening on the presentation of infants with congenital heart disease to a cardiology unit. J Paediatr Child Health, 2006. 42(11): p. 704-8.*
 66. Bull, C., *Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. British Paediatric Cardiac Association. Lancet, 1999. 354(9186): p. 1242-7 ik.*
 67. Garne, E., et al., *How do we define congenital heart defects for scientific studies? Congenit Heart Dis, 2012. 7(1): p. 46-9.*
 68. Botto, L.D., A.E. Lin, T. Riehle-Colarusso, S. Malik, and A. Correa, *Seeking causes: Classifying and evaluating congenital heart defects in etiologic studies. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2007. 79(10): p. 714-27.*

69. Franklin, R.C., *et al.*, *Nomenclature for congenital and paediatric cardiac disease: historical perspectives and The International Pediatric and Congenital Cardiac Code*. *Cardiol Young*, 2008. **18 Suppl 2**: p. 70-80.
70. Houyel, L., *et al.*, *Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code*. *Orphanet J Rare Dis*, 2011. **6**(1): p. 64.
71. Riehle-Colarusso, T., *et al.*, *Improving the quality of surveillance data on congenital heart defects in the metropolitan Atlanta congenital defects program*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007. **79**(11): p. 743-53.
72. Clark, E.B., *Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited*. *Semin Perinatol*, 1996. **20**(6): p. 465-72.
73. Thiene, G. and C. Frescura, *Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease*. *Cardiovasc Pathol*, 2010. **19**(5): p. 259-74.
74. Strickland, M.J., *et al.*, *The importance of nomenclature for congenital cardiac disease: implications for research and evaluation*. *Cardiol Young*, 2008. **18 Suppl 2**: p. 92-100.
75. Jacobs, J.P., *et al.*, *The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy*. *Cardiol Young*, 2007. **17 Suppl 2**: p. 1-28.
76. Harris, J.A., C. Francannet, P. Pradat, and E. Robert, *The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations*. *Pediatr Cardiol*, 2003. **24**(3): p. 222-35.
77. Pradat, P., C. Francannet, J.A. Harris, and E. Robert, *The epidemiology of cardiovascular defects, part 1: a study based on data from three large registries of congenital malformations*. *Pediatr Cardiol*, 2003. **24**(3): p. 195-221.
78. Chang, R.K., M. Gurvitz, and S. Rodriguez, *Missed diagnosis of critical congenital heart disease*. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2008. **162**(10): p. 969-74.
79. Wren, C., Z. Reinhardt, and K. Khawaja, *Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008. **93**(1): p. F33-5.

80. Eurocat. *Special Report: Congenital Heart Defects in Europe, 2000-2005*. 2009; Available from: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-CHD.pdf>.
81. Dadvand, P., J. Rankin, M.D. Shirley, S. Rushton, and T. Pless-Mulloli, *Descriptive epidemiology of congenital heart disease in Northern England*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2009. **23**(1): p. 58-65.
82. Reller, M.D., M.J. Strickland, T. Riehle-Colarusso, W.T. Mahle, and A. Correa, *Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005*. J Pediatr, 2008. **153**(6): p. 807-13.
83. Bosi, G., G. Garani, M. Scorrano, and E. Calzolari, *Temporal variability in birth prevalence of congenital heart defects as recorded by a general birth defects registry*. J Pediatr, 2003. **142**(6): p. 690-8.
84. Bjornard, K., T. Riehle-Colarusso, S.M. Gilboa, and A. Correa, *Patterns in the prevalence of congenital heart defects, metropolitan Atlanta, 1978 to 2005*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2013. **97**(2): p. 87-94.
85. Botto, L.D., A. Correa, and J.D. Erickson, *Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects*. Pediatrics, 2001. **107**(3): p. E32.
86. Loffredo, C.A., *Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors*. Am J Med Genet, 2000. **97**(4): p. 319-25.
87. Oyen, N., et al., *National time trends in congenital heart defects, Denmark, 1977-2005*. Am Heart J, 2009. **157**(3): p. 467-473 e1.
88. Wren, C., S. Richmond, and L. Donaldson, *Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations*. Heart, 2000. **83**(4): p. 414-9.
89. Khoshnood, B., et al., *Recent decrease in the prevalence of congenital heart defects in Europe*. J Pediatr, 2013. **162**(1): p. 108-13 e2.
90. Boneva, R.S., et al., *Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997*. Circulation, 2001. **103**(19): p. 2376-81.
91. Gilboa, S.M., J.L. Salemi, W.N. Nembhard, D.E. Fixler, and A. Correa, *Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to*

2006. *Circulation*, 2010. **122**(22): p. 2254-63.

92. Smith, L.K., J.L. Budd, D.J. Field, and E.S. Draper, *Socioeconomic inequalities in outcome of pregnancy and neonatal mortality associated with congenital anomalies: population based study*. *Bmj*, 2011. **343**: p. d4306.
93. Nembhard, W.N., et al., *Racial/Ethnic disparities in risk of early childhood mortality among children with congenital heart defects*. *Pediatrics*, 2011. **127**(5): p. e1128-38.
94. Laas, E., et al., *Preterm birth and congenital heart defects: a population-based study*. *Pediatrics*, 2012. **130**(4): p. e829-37.
95. Natarajan, G., S.R. Anne, and S. Aggarwal, *Outcomes of congenital heart disease in late preterm infants: double jeopardy?* *Acta Paediatr*, 2011. **100**(8): p. 1104-7.
96. Purisch, S.E., E.A. DeFranco, L.J. Muglia, A.O. Odibo, and D.M. Stamilio, *Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study*. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. **199**(3): p. 287 e1-8.
97. Swenson, A.W., R.E. Dechert, R.E. Schumacher, and M.A. Attar, *The effect of late preterm birth on mortality of infants with major congenital heart defects*. *J Perinatol*, 2012. **32**(1): p. 51-4.
98. Tanner, K., N. Sabrine, and C. Wren, *Cardiovascular malformations among preterm infants*. *Pediatrics*, 2005. **116**(6): p. e833-8.
99. Malik, S., M.A. Cleves, W. Zhao, A. Correa, and C.A. Hobbs, *Association between congenital heart defects and small for gestational age*. *Pediatrics*, 2007. **119**(4): p. e976-82.
100. Nembhard, W.N. and M.L. Loscalzo, *Fetal growth among infants with congenital heart defects by maternal race/ethnicity*. *Ann Epidemiol*, 2009. **19**(5): p. 311-5.
101. Wallenstein, M.B., et al., *Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012. **25**(6): p. 662-5.
102. McQuillen, P.S., D.A. Goff, and D.J. Licht, *Effects of congenital heart disease on brain development*. *Prog Pediatr Cardiol*, 2010. **29**(2): p. 79-85.
103. McQuillen, P.S. and S.P. Miller, *Congenital heart disease and brain development*. *Ann N Y Acad Sci*, 2010. **1184**: p. 68-86.

104. Miller, S.P., *et al.*, *Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease*. N Engl J Med, 2007. **357**(19): p. 1928-38.
105. Brandlistuen, R.E., *et al.*, *Motor and social development in 6-month-old children with congenital heart defects*. J Pediatr, 2010. **156**(2): p. 265-9 e1.
106. Hoffman, J.I., S. Kaplan, and R.R. Liberthson, *Prevalence of congenital heart disease*. Am Heart J, 2004. **147**(3): p. 425-39.
107. Jenkins, K.J., *et al.*, *Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics*. Circulation, 2007. **115**(23): p. 2995-3014.
108. Kallen, B.A. and P. Otterblad Olausson, *Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect*. Reprod Toxicol, 2003. **17**(3): p. 255-61.
109. Reefhuis, J. and M.A. Honein, *Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta--1968-2000: teenager or thirty-something, who is at risk?* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2004. **70**(9): p. 572-9.
110. Lian, Z.H., M.M. Zack, and J.D. Erickson, *Paternal age and the occurrence of birth defects*. Am J Hum Genet, 1986. **39**(5): p. 648-60.
111. Olshan, A.F., P.G. Schnitzer, and P.A. Baird, *Paternal age and the risk of congenital heart defects*. Teratology, 1994. **50**(1): p. 80-4.
112. Pradat, P., *Effect of fathers' age and birth order on occurrence of congenital heart disease*. J Epidemiol Community Health, 1992. **46**(4): p. 460.
113. Archer, N.P., P.H. Langlois, L. Suarez, J. Brender, and R. Shanmugam, *Association of paternal age with prevalence of selected birth defects*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2007. **79**(1): p. 27-34.
114. Zhan, S.Y., Z.H. Lian, D.Z. Zheng, and L. Gao, *Effect of fathers' age and birth order on occurrence of congenital heart disease*. J Epidemiol Community Health, 1991. **45**(4): p. 299-301.
115. Vrijheid, M., *et al.*, *Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly*. Arch Dis Child,

2000. **82**(5): p. 349-52.

116. Yang, J., S.L. Carmichael, M. Canfield, J. Song, and G.M. Shaw, *Socioeconomic status in relation to selected birth defects in a large multicentered US case-control study*. Am J Epidemiol, 2008. **167**(2): p. 145-54.
117. Carmichael, S.L., V. Nelson, G.M. Shaw, C.R. Wasserman, and L.A. Croen, *Socio-economic status and risk of conotruncal heart defects and orofacial clefts*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2003. **17**(3): p. 264-71.
118. Botto, L.D., J. Mulinare, and J.D. Erickson, *Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use*. Am J Epidemiol, 2000. **151**(9): p. 878-84.
119. Botto, L.D., J. Mulinare, and J.D. Erickson, *Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps*. Am J Med Genet A, 2003. **121A**(2): p. 95-101.
120. van Beynum, I.M., et al., *Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands*. Eur Heart J, 2010. **31**(4): p. 464-71.
121. Scanlon, K.S., et al., *Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. Baltimore-Washington Infant Study Group*. Epidemiology, 1998. **9**(1): p. 95-8.
122. Smedts, H.P., et al., *Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects*. Eur J Nutr, 2008. **47**(7): p. 357-65.
123. Cedergren, M.I. and B.A. Kallen, *Maternal obesity and infant heart defects*. Obes Res, 2003. **11**(9): p. 1065-71.
124. Gilboa, S.M., et al., *Association between prepregnancy body mass index and congenital heart defects*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(1): p. 51 e1-51 e10.
125. Watkins, M.L. and L.D. Botto, *Maternal prepregnancy weight and congenital heart defects in offspring*. Epidemiology, 2001. **12**(4): p. 439-46.
126. Stothard, K.J., P.W. Tennant, R. Bell, and J. Rankin, *Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2009. **301**(6): p. 636-50.

127. Cedergren, M.I., A.J. Selbing, and B.A. Kallen, *Risk factors for cardiovascular malformation--a study based on prospectively collected data*. Scand J Work Environ Health, 2002. **28**(1): p. 12-7.
128. Botto, L.D., M.C. Lynberg, and J.D. Erickson, *Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study*. Epidemiology, 2001. **12**(5): p. 485-90.
129. Tinker, S.C., J. Reefhuis, A.M. Dellinger, and D.J. Jamieson, *Maternal injuries during the periconceptional period and the risk of birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2011. **25**(5): p. 487-96.
130. Buckett, W.M. and S.L. Tan, *Congenital abnormalities in children born after assisted reproductive techniques: how much is associated with the presence of infertility and how much with its treatment?* Fertil Steril, 2005. **84**(5): p. 1318-9; discussion 1327.
131. Elizur, S.E. and T. Tulandi, *Drugs in infertility and fetal safety*. Fertil Steril, 2008. **89**(6): p. 1595-602.
132. Zhu, J.L., O. Basso, C. Obel, C. Bille, and J. Olsen, *Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort*. Bmj, 2006. **333**(7570): p. 679.
133. Duong, H.T., et al., *Is maternal parity an independent risk factor for birth defects?* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2012. **94**(4): p. 230-6.
134. Glinianaia, S.V., J. Rankin, and C. Wright, *Congenital anomalies in twins: a register-based study*. Hum Reprod, 2008. **23**(6): p. 1306-11.
135. Hajdu, J., et al., *Congenital heart diseases in twin pregnancies*. Fetal Diagn Ther, 2006. **21**(2): p. 198-203.
136. Hardin, J., S.L. Carmichael, S. Selvin, E.J. Lammer, and G.M. Shaw, *Increased prevalence of cardiovascular defects among 56,709 California twin pairs*. Am J Med Genet A, 2009. **149A**(5): p. 877-86.
137. Manning, N., *The influence of twinning on cardiac development*. Early Hum Dev, 2008. **84**(3): p. 173-9.
138. Manning, N. and N. Archer, *A study to determine the incidence of structural congenital heart*

- disease in monozygotic twins*. Prenat Diagn, 2006. **26**(11): p. 1062-4.
139. Mastroiacovo, P., *et al.*, *Congenital malformations in twins: an international study*. Am J Med Genet, 1999. **83**(2): p. 117-24.
140. van Gelder, M.M., *et al.*, *Teratogenic mechanisms of medical drugs*. Hum Reprod Update, 2010. **16**(4): p. 378-94.
141. Broussard, C.S., *et al.*, *Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(4): p. 314 e1-11.
142. Carter, T.C., *et al.*, *Antifungal drugs and the risk of selected birth defects*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(2): p. 191 e1-7.
143. Alwan, S., J. Reefhuis, S.A. Rasmussen, R.S. Olney, and J.M. Friedman, *Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects*. N Engl J Med, 2007. **356**(26): p. 2684-92.
144. Louik, C., A.E. Lin, M.M. Werler, S. Hernandez-Diaz, and A.A. Mitchell, *First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects*. N Engl J Med, 2007. **356**(26): p. 2675-83.
145. Oberlander, T.F., *et al.*, *Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data*. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2008. **83**(1): p. 68-76.
146. Carmichael, S.L., G.M. Shaw, W. Yang, and E.J. Lammer, *Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for conotruncal heart defects*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2003. **67**(10): p. 875-8.
147. Grewal, J., S.L. Carmichael, C. Ma, E.J. Lammer, and G.M. Shaw, *Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008. **82**(7): p. 519-26.
148. Kallen, K., *Maternal smoking and congenital heart defects*. Eur J Epidemiol, 1999. **15**(8): p. 731-7.
149. Steinberger, E.K., C. Ferencz, and C.A. Loffredo, *Infants with single ventricle: a population-based epidemiological study*. Teratology, 2002. **65**(3): p. 106-15.

150. Williams, L.J., A. Correa, and S. Rasmussen, *Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2004. **70**(2): p. 59-64.
151. Gilboa, S.M., et al., *Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997-2000*. Am J Epidemiol, 2005. **162**(3): p. 238-52.
152. Ritz, B., et al., *Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(1): p. 17-25.
153. Malik, S., A. Schechter, M. Caughy, and D.E. Fixler, *Effect of proximity to hazardous waste sites on the development of congenital heart disease*. Arch Environ Health, 2004. **59**(4): p. 177-81.
154. Batra, M., C.L. Heike, R.C. Phillips, and N.S. Weiss, *Geographic and occupational risk factors for ventricular septal defects: Washington State, 1987-2003*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007. **161**(1): p. 89-95.
155. Gill, H.K., M. Splitt, G.K. Sharland, and J.M. Simpson, *Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(5): p. 923-9.
156. Oyen, N., et al., *Recurrence of congenital heart defects in families*. Circulation, 2009. **120**(4): p. 295-301.
157. Whittemore, R., J.A. Wells, and X. Castellsague, *A second-generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children*. J Am Coll Cardiol, 1994. **23**(6): p. 1459-67.
158. Lammer, E.J., et al., *Chromosomal abnormalities among children born with conotruncal cardiac defects*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009. **85**(1): p. 30-5.
159. Inbar-Feigenberg, M., S. Choufani, D.T. Butcher, M. Roifman, and R. Weksberg, *Basic concepts of epigenetics*. Fertil Steril, 2013. **99**(3): p. 607-15.
160. Martinez-Frias, M.L., *Can our understanding of epigenetics assist with primary prevention of congenital defects?* J Med Genet, 2010. **47**(2): p. 73-80.
161. Singh, N., et al., *Histone deacetylase 3 regulates smooth muscle differentiation in neural crest cells and development of the cardiac outflow tract*. Circ Res, 2011. **109**(11): p. 1240-9.

162. Adamson, G.D., *et al.*, *World collaborative report on in vitro fertilization, 2000*. Fertil Steril, 2006. **85**(6): p. 1586-622.
163. Andersen, A.N., L. Gianaroli, R. Felberbaum, J. de Mouzon, and K.G. Nygren, *Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE*. Hum Reprod, 2006. **21**(7): p. 1680-97.
164. Andersen, A.N., L. Gianaroli, R. Felberbaum, J. de Mouzon, and K.G. Nygren, *Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE*. Hum Reprod, 2005. **20**(5): p. 1158-76.
165. de Mouzon, J., *et al.*, *World collaborative report on Assisted Reproductive Technology, 2002*. Hum Reprod, 2009. **24**(9): p. 2310-20.
166. Nyboe Andersen, A., E. Carlsen, and A. Loft, *Trends in the use of intracytoplasmic sperm injection marked variability between countries*. Hum Reprod Update, 2008. **14**(6): p. 593-604.
167. Nyboe Andersen, A., *et al.*, *Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)*. Hum Reprod, 2009. **24**(6): p. 1267-87.
168. Sunderam, S., *et al.*, *Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2009*. MMWR Surveill Summ, 2012. **61**(7): p. 1-23.
169. Hvidtjorn, D., *et al.*, *Validation of self-reported data on assisted conception in The Danish National Birth Cohort*. Hum Reprod, 2009. **24**(9): p. 2332-40.
170. Hayashi, M., A. Nakai, S. Satoh, and Y. Matsuda, *Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used*. Fertil Steril, 2012. **98**(4): p. 922-8.
171. Kallen, B., O. Finnstrom, K.G. Nygren, P. Otterblad Olausson, and U.B. Wennerholm, *In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality*. Bjog, 2005. **112**(11): p. 1529-35.

172. Pandey, S., A. Shetty, M. Hamilton, S. Bhattacharya, and A. Maheshwari, *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2012. **18**(5): p. 485-503.
173. Schieve, L.A., et al., *A population-based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts*. Matern Child Health J, 2007. **11**(6): p. 517-25.
174. Sutcliffe, A.G. and M. Ludwig, *Outcome of assisted reproduction*. Lancet, 2007. **370**(9584): p. 351-9.
175. Welmerink, D.B., L.F. Voigt, J.R. Daling, and B.A. Mueller, *Infertility treatment use in relation to selected adverse birth outcomes*. Fertil Steril, 2010. **94**(7): p. 2580-6.
176. Bower, C. and M. Hansen, *Assisted reproductive technologies and birth outcomes: overview of recent systematic reviews*. Reprod Fertil Dev, 2005. **17**(3): p. 329-33.
177. Savage, T., J. Peek, P.L. Hofman, and W.S. Cutfield, *Childhood outcomes of assisted reproductive technology*. Hum Reprod, 2011. **26**(9): p. 2392-400.
178. Schieve, L.A., et al., *Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes?* Obstet Gynecol, 2004. **103**(6): p. 1154-63.
179. Bardis, N., D. Maruthini, and A.H. Balen, *Modes of conception and multiple pregnancy: a national survey of babies born during one week in 2003 in the United Kingdom*. Fertil Steril, 2005. **84**(6): p. 1727-32.
180. Bergh, T., A. Ericson, T. Hillensjo, K.G. Nygren, and U.B. Wennerholm, *Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study*. Lancet, 1999. **354**(9190): p. 1579-85.
181. Blickstein, I., *Does assisted reproduction technology, per se, increase the risk of preterm birth?* Bjog, 2006. **113 Suppl 3**: p. 68-71.
182. Cooper, A.R., et al., *Smaller fetal size in singletons after infertility therapies: the influence of technology and the underlying infertility*. Fertil Steril, 2011. **96**(5): p. 1100-6.
183. D'Angelo, D.V., N. Whitehead, K. Helms, W. Barfield, and I.B. Ahluwalia, *Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation*

- stimulation, or no treatment*. Fertil Steril, 2011. **96**(2): p. 314-320 e2.
184. Filicori, M., et al., *Impact of medically assisted fertility on preterm birth*. Bjog, 2005. **112 Suppl 1**: p. 113-7.
 185. Katalinic, A., C. Rosch, and M. Ludwig, *Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study*. Fertil Steril, 2004. **81**(6): p. 1604-16.
 186. Ombelet, W., et al., *Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study*. Hum Reprod, 2006. **21**(4): p. 1025-32.
 187. Pinborg, A., A. Loft, and A. Nyboe Andersen, *Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(11): p. 1071-8.
 188. Pinborg, A., et al., *Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000*. Hum Reprod, 2004. **19**(2): p. 435-41.
 189. Romundstad, L.B., et al., *Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study*. Lancet, 2008. **372**(9640): p. 737-43.
 190. Wang, Y.A., et al., *Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000*. Fertil Steril, 2005. **83**(6): p. 1650-8.
 191. Wisborg, K., H.J. Ingerslev, and T.B. Henriksen, *In vitro fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study*. Fertil Steril, 2010. **94**(6): p. 2102-6.
 192. Zhu, J.L., O. Basso, C. Obel, K. Christensen, and J. Olsen, *Infertility, infertility treatment and twinning: the Danish National Birth Cohort*. Hum Reprod, 2007. **22**(4): p. 1086-90.
 193. Zhu, J.L., C. Obel, B. Hammer Bech, J. Olsen, and O. Basso, *Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(6): p. 1326-34.
 194. Henningsen, A.K., et al., *Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study*.

- Fertil Steril, 2011. **95**(3): p. 959-63.
195. Pinborg, A., *et al.*, *Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2013. **19**(2): p. 87-104.
 196. Fujimoto, V.Y., *et al.*, *Racial and ethnic disparities in assisted reproductive technology outcomes in the United States*. Fertil Steril, 2010. **93**(2): p. 382-90.
 197. Xiong, X., G. Pridjian, and R.P. Dickey, *Racial and ethnic disparities in preterm births in infants conceived by in vitro fertilization in the United States*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(2): p. 128 e1-6.
 198. Bonduelle, M., *et al.*, *Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999)*. Hum Reprod, 2002. **17**(3): p. 671-94.
 199. Morken, N.H., *Preterm delivery in IVF versus ICSI singleton pregnancies: a national population-based cohort*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **154**(1): p. 62-6.
 200. Aston, K.I., C.M. Peterson, and D.T. Carrell, *Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review*. Reproduction, 2008. **136**(4): p. 377-86.
 201. Knopman, J.M., *et al.*, *What makes them split? Identifying risk factors that lead to monozygotic twins after in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2013.
 202. Toledo, M.G., *Is there increased monozygotic twinning after assisted reproductive technology?* Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2005. **45**(5): p. 360-4.
 203. Blondel, B. and M. Kaminski, *[The increase in multiple births and its consequences on perinatal health]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2002. **31**(8): p. 725-40.
 204. Blondel, B. and M. Kaminski, *Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births*. Semin Perinatol, 2002. **26**(4): p. 239-49.
 205. Blondel, B., *et al.*, *The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study*. Am J Public Health, 2002. **92**(8): p. 1323-30.
 206. Boulet, S.L., *et al.*, *Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study*. Hum Reprod, 2008. **23**(8): p. 1941-8.

207. Hansen, M., *et al.*, *Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital*. Hum Reprod, 2009. **24**(9): p. 2321-31.
208. De Neubourg, D., *et al.*, *The obstetrical and neonatal outcome of babies born after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies*. Hum Reprod, 2006. **21**(4): p. 1041-6.
209. Oakley, L. and P. Doyle, *Predicting the impact of in vitro fertilisation and other forms of assisted conception on perinatal and infant mortality in England and Wales: examining the role of multiplicity*. Bjog, 2006. **113**(6): p. 738-41.
210. McDonald, S., K. Murphy, J. Beyene, and A. Ohlsson, *Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(1): p. 141-52.
211. McDonald, S.D., *et al.*, *Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. **148**(2): p. 105-13.
212. Verstraelen, H., *et al.*, *Preterm birth in twins after subfertility treatment: population based cohort study*. Bmj, 2005. **331**(7526): p. 1173.
213. Koivurova, S., *et al.*, *Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization*. Hum Reprod, 2002. **17**(5): p. 1391-8.
214. McDonald, S.D., *et al.*, *Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. **146**(2): p. 138-48.
215. McGovern, P.G., A.J. Llorens, J.H. Skurnick, G. Weiss, and L.T. Goldsmith, *Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis*. Fertil Steril, 2004. **82**(6): p. 1514-20.
216. Grady, R., N. Alavi, R. Vale, M. Khandwala, and S.D. McDonald, *Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2012. **97**(2): p. 324-31.
217. Sazonova, A., K. Kallen, A. Thurin-Kjellberg, U.B. Wennerholm, and C. Bergh, *Obstetric*

- outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer.* Hum Reprod, 2011. **26**(2): p. 442-50.
218. Sazonova, A., K. Kallen, A. Thurin-Kjellberg, U.B. Wennerholm, and C. Bergh, *Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF.* Hum Reprod, 2011. **26**(10): p. 2878-86.
 219. Farr, S.L., L.A. Schieve, and D.J. Jamieson, *Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002.* Am J Epidemiol, 2007. **165**(12): p. 1380-8.
 220. Tummers, P., P. De Sutter, and M. Dhont, *Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI.* Hum Reprod, 2003. **18**(8): p. 1720-3.
 221. Wisborg, K., H.J. Ingerslev, and T.B. Henriksen, *IVF and stillbirth: a prospective follow-up study.* Hum Reprod, 2010. **25**(5): p. 1312-6.
 222. Hart, R. and R.J. Norman, *The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I--General health outcomes.* Hum Reprod Update, 2013. **19**(3): p. 232-43.
 223. Ludwig, A.K., et al., *Physical health at 5.5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study.* Fertil Steril, 2009. **91**(1): p. 115-24.
 224. Ludwig, A.K., A.G. Sutcliffe, K. Diedrich, and M. Ludwig, *Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006. **127**(1): p. 3-25.
 225. Agarwal, P., et al., *Two-year neurodevelopmental outcome in children conceived by intracytoplasmic sperm injection: prospective cohort study.* Bjog, 2005. **112**(10): p. 1376-83.
 226. Ceelen, M., M.M. van Weissenbruch, J.P. Vermeiden, F.E. van Leeuwen, and H.A. Delemarre-van de Waal, *Growth and development of children born after in vitro fertilization.* Fertil Steril, 2008. **90**(5): p. 1662-73.
 227. Hart, R. and R.J. Norman, *The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II--Mental health and development outcomes.* Hum Reprod Update,

2013. **19**(3): p. 244-50.

228. Ludwig, A., *et al.*, *Neuromotor development and mental health at 5.5 years of age of singletons born at term after intracytoplasmic sperm injection ICSI: results of a prospective controlled single-blinded study in Germany*. *Fertil Steril*, 2009. **91**(1): p. 125-32.
229. Steel, A.J. and A. Sutcliffe, *Long-term health implications for children conceived by IVF/ICSI*. *Hum Fertil (Camb)*, 2009. **12**(1): p. 21-7.
230. Wagenaar, K., *et al.*, *School functioning in 8- to 18-year-old children born after in vitro fertilization*. *Eur J Pediatr*, 2008. **167**(11): p. 1289-95.
231. Zhu, J.L., O. Basso, C. Obel, D. Hvidtjorn, and J. Olsen, *Infertility, infertility treatment and psychomotor development: the Danish National Birth Cohort*. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2009. **23**(2): p. 98-106.
232. Foix-L'Helias, L., *et al.*, *Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma?* *Hum Reprod*, 2012. **27**(7): p. 2186-92.
233. Manipalviratn, S., A. DeCherney, and J. Segars, *Imprinting disorders and assisted reproductive technology*. *Fertil Steril*, 2009. **91**(2): p. 305-15.
234. Rudant, J., *et al.*, *Fertility treatments, congenital malformations, fetal loss, and childhood acute leukemia: the ESCALE study (SFCE)*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. **60**(2): p. 301-8.
235. Ceelen, M., M.M. van Weissenbruch, J.P. Vermeiden, F.E. van Leeuwen, and H.A. Delemarre-van de Waal, *Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception*. *Hum Reprod*, 2008. **23**(12): p. 2791-8.
236. Ceelen, M., M.M. van Weissenbruch, J.P. Vermeiden, F.E. van Leeuwen, and H.A. Delemarre-van de Waal, *Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(5): p. 1682-8.
237. Wilson, C., *et al.*, *Health and development of ART conceived young adults: a study protocol for the follow-up of a cohort*. *Reprod Health*, 2013. **10**: p. 15.
238. Lancaster, P.A., *Congenital malformations after in-vitro fertilisation*. *Lancet*, 1987. **2**(8572): p. 1392-3.
239. Anthony, S., *et al.*, *Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF*. *Hum*

- Reprod, 2002. **17**(8): p. 2089-95.
240. Davies, M.J., *et al.*, *Reproductive technologies and the risk of birth defects*. N Engl J Med, 2012. **366**(19): p. 1803-13.
 241. Ericson, A. and B. Kallen, *Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study*. Hum Reprod, 2001. **16**(3): p. 504-9.
 242. Hansen, M., C. Bower, E. Milne, N. de Klerk, and J.J. Kurinczuk, *Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review*. Hum Reprod, 2005. **20**(2): p. 328-38.
 243. Hansen, M., J.J. Kurinczuk, C. Bower, and S. Webb, *The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization*. N Engl J Med, 2002. **346**(10): p. 725-30.
 244. Hansen, M., J.J. Kurinczuk, N. de Klerk, P. Burton, and C. Bower, *Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(4): p. 852-63.
 245. Kallen, B., O. Finnstrom, K.G. Nygren, and P.O. Olausson, *In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2005. **73**(3): p. 162-9.
 246. Klemetti, R., *et al.*, *Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies*. Fertil Steril, 2005. **84**(5): p. 1300-7.
 247. Kurinczuk, J.J. and C. Bower, *Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation*. BMJ, 1997. **315**(7118): p. 1260-5; discussion 1265-6.
 248. Kurinczuk, J.J., M. Hansen, and C. Bower, *The risk of birth defects in children born after assisted reproductive technologies*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2004. **16**(3): p. 201-9.
 249. Lie, R.T., *et al.*, *Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis*. Int J Epidemiol, 2005. **34**(3): p. 696-701.
 250. Ludwig, M. and A. Katalinic, *Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study*. Reprod Biomed Online, 2002. **5**(2): p. 171-8.
 251. Olson, C.K., *et al.*, *In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects*.

- Fertil Steril, 2005. **84**(5): p. 1308-15.
252. Rimm, A.A., A.C. Katayama, M. Diaz, and K.P. Katayama, *A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children*. J Assist Reprod Genet, 2004. **21**(12): p. 437-43.
 253. Wennerholm, U.B., *et al.*, *Incidence of congenital malformations in children born after ICSI*. Hum Reprod, 2000. **15**(4): p. 944-8.
 254. Westergaard, H.B., A.M. Johansen, K. Erb, and A.N. Andersen, *Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings*. Hum Reprod, 1999. **14**(7): p. 1896-902.
 255. Reefhuis, J., *et al.*, *Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States*. Hum Reprod, 2009. **24**(2): p. 360-6.
 256. Reefhuis, J., M.A. Honein, L.A. Schieve, and S.A. Rasmussen, *Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005*. Hum Reprod, 2011. **26**(2): p. 451-7.
 257. Rimm, A.A., A.C. Katayama, and K.P. Katayama, *A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility*. J Assist Reprod Genet, 2011. **28**(8): p. 699-705.
 258. Schieve, L.A., S.A. Rasmussen, and J. Reefhuis, *Risk of birth defects among children conceived with assisted reproductive technology: providing an epidemiologic context to the data*. Fertil Steril, 2005. **84**(5): p. 1320-4; discussion 1327.
 259. Simpson, J.L., *Registration of congenital anomalies in ART populations: pitfalls*. Hum Reprod, 1996. **11 Suppl 4**: p. 81-8.
 260. Williams, C., A. Sutcliffe, and N.J. Sebire, *Congenital malformations after assisted reproduction: risks and implications for prenatal diagnosis and fetal medicine*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **35**(3): p. 255-9.
 261. Tort, J., N. Lelong, C. Prunet, B. Khoshnood, and B. Blondel, *Maternal and health care determinants of preconceptional use of folic acid supplementation in France: results from the 2010 National Perinatal Survey*. BJOG, 2013. **120**(13): p. 1661-7.

262. Kallen, B., P.O. Olausson, and K.G. Nygren, *Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation*. *Obstet Gynecol*, 2002. **100**(3): p. 414-9.
263. Tulandi, T., et al., *Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate*. *Fertil Steril*, 2006. **85**(6): p. 1761-5.
264. Wen, J., et al., *Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis*. *Fertil Steril*, 2012. **97**(6): p. 1331-7 e1-4.
265. FIVNAT, [1995 FIVNAT evaluation]. *Contracept Fertil Sex*, 1996. **24**(9): p. 694-9.
266. FIVNAT, *Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990*. *FIVNAT (French In Vitro National)*. *Fertil Steril*, 1995. **64**(4): p. 746-56.
267. FIVNAT. Available from: <http://fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/index.htm>.
268. Buckett, W.M., et al., *Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection*. *Obstet Gynecol*, 2007. **110**(4): p. 885-91.
269. Ludwig, M., *Malformation risk in subfertile couples*. *Reprod Biomed Online*, 2012. **25**(3): p. 225-6.
270. Sauber-Schatz, E.K., et al., *Obesity, assisted reproductive technology, and early preterm birth--Florida, 2004-2006*. *Am J Epidemiol*, 2012. **176**(10): p. 886-96.
271. Olivennes, F., *Do children born after assisted reproductive technology have a higher incidence of birth defects?* *Fertil Steril*, 2005. **84**(5): p. 1325-6; discussion 1327.
272. Imudia, A.N., et al., *Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization*. *Fertil Steril*, 2012. **97**(6): p. 1374-9.
273. Kalra, S.K., *Adverse perinatal outcome and in vitro fertilization singleton pregnancies: what lies beneath? Further evidence to support an underlying role of the modifiable hormonal milieu in in vitro fertilization stimulation*. *Fertil Steril*, 2012. **97**(6): p. 1295-6.
274. Dickey, R.P., X. Xiong, Y. Xie, R.E. Gee, and G. Pridjian, *Effect of maternal height and weight on risk for preterm singleton and twin births resulting from IVF in the United States*,

- 2008-2010. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(4): p. 349 e1-6.
275. Berkovitz, A., A. Hershko-Klement, and M. Fejgin, *Nulliparity, fertility treatments and twins: a time for rethinking*. Fertil Steril, 2010. **93**(6): p. 1957-60.
 276. Eaton, J.L., E.S. Lieberman, C. Stearns, M. Chinchilla, and C. Racowsky, *Embryo culture media and neonatal birthweight following IVF*. Hum Reprod, 2012. **27**(2): p. 375-9.
 277. Vergouw, C.G., et al., *The influence of the type of embryo culture medium on neonatal birthweight after single embryo transfer in IVF*. Hum Reprod, 2012. **27**(9): p. 2619-26.
 278. Grace, K.S. and K.D. Sinclair, *Assisted reproductive technology, epigenetics, and long-term health: a developmental time bomb still ticking*. Semin Reprod Med, 2009. **27**(5): p. 409-16.
 279. Shufaro, Y. and N. Laufer, *Epigenetic concerns in assisted reproduction: update and critical review of the current literature*. Fertil Steril, 2013. **99**(3): p. 605-6.
 280. Wilkins-Haug, L., *Epigenetics and assisted reproduction*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2009. **21**(3): p. 201-6.
 281. El Hajj, N. and T. Haaf, *Epigenetic disturbances in in vitro cultured gametes and embryos: implications for human assisted reproduction*. Fertil Steril, 2013. **99**(3): p. 632-41.
 282. Fauque, P., *Ovulation induction and epigenetic anomalies*. Fertil Steril, 2013. **99**(3): p. 616-23.
 283. Vermeiden, J.P. and R.E. Bernardus, *Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection?* Fertil Steril, 2013. **99**(3): p. 642-51.
 284. De Vigan, C., et al., *[Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2005. **34**(1 Pt 1): p. 8-16.
 285. Registre des Malformations de Paris. *Surveillance épidémiologique et diagnostic prénatal des malformations : Evolution sur vingt-sept ans (1981-2007)*. 2010; Available from: <http://www.u953.idf.inserm.fr/page.asp?page=4247>.
 286. Eurocat. *Final Activity Report to European Commission March 2004 to August 2007*. December 16, 2009]; Available from: <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Final-Activity-Report-2004-2007.pdf>.

287. Greenlees, R., *et al.*, *Paper 6: EUROCAT member registries: organization and activities*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011. **91 Suppl 1**: p. S51-S100.
288. Khoshnood, B., R. Greenlees, M. Loane, and H. Dolk, *Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2011. **91 Suppl 1**: p. S16-22.
289. Cocchi, G., *et al.*, *International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(6): p. 474-9.
290. Lief, S., A.F. Olshan, M. Werler, D.A. Savitz, and A.A. Mitchell, *Selection bias and the use of controls with malformations in case-control studies of birth defects*. Epidemiology, 1999. **10**(3): p. 238-41.
291. Swan, S.H., G.M. Shaw, and J. Schulman, *Reporting and selection bias in case-control studies of congenital malformations*. Epidemiology, 1992. **3**(4): p. 356-63.
292. Hook, E.B., *Normal or affected controls in case-control studies of congenital malformations and other birth defects: reporting bias issues*. Epidemiology, 1993. **4**(2): p. 182-4.
293. Poletta, F.A., *et al.*, *Methodological approaches to evaluate teratogenic risk using birth defect registries: advantages and disadvantages*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e46626.
294. Royston, P., G. Ambler, and W. Sauerbrei, *The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology*. Int J Epidemiol, 1999. **28**(5): p. 964-74.
295. Rothman, K.J., *No adjustments are needed for multiple comparisons*. Epidemiology, 1990. **1**(1): p. 43-6.
296. Savitz, D.A. and A.F. Olshan, *Multiple comparisons and related issues in the interpretation of epidemiologic data*. Am J Epidemiol, 1995. **142**(9): p. 904-8.
297. Arpino, C., *et al.*, *Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE)*. Epilepsia, 2000. **41**(11): p. 1436-43.
298. Dolk, H., J. Jentink, M. Loane, J. Morris, and L.T. de Jong-van den Berg, *Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations?* Neurology,

2008. **71**(10): p. 714-22.
299. Tararbit, K., *et al.*, *Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation*. Eur Heart J, 2011. **32**(4): p. 500-8.
 300. Barron, D.J., *et al.*, *Hypoplastic left heart syndrome*. Lancet, 2009. **374**(9689): p. 551-64.
 301. Connor, J.A. and R. Thiagarajan, *Hypoplastic left heart syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2007. **2**: p. 23.
 302. Stumper, O., *Hypoplastic left heart syndrome*. Heart, 2010. **96**(3): p. 231-6.
 303. Skinner, J., T. Hornung, and E. Rumball, *Transposition of the great arteries: from fetus to adult*. Heart, 2008. **94**(9): p. 1227-35.
 304. Squarcia, U. and C. Macchi, *Transposition of the great arteries*. Curr Opin Pediatr, 2011. **23**(5): p. 518-22.
 305. Apitz, C., G.D. Webb, and A.N. Redington, *Tetralogy of Fallot*. Lancet, 2009. **374**(9699): p. 1462-71.
 306. Bailliard, F. and R.H. Anderson, *Tetralogy of Fallot*. Orphanet J Rare Dis, 2009. **4**: p. 2.
 307. Monaco, M. and I. Williams, *Tetralogy of Fallot: fetal diagnosis to surgical correction*. Minerva Pediatr, 2012. **64**(5): p. 461-70.
 308. Starr, J.P., *Tetralogy of fallot: yesterday and today*. World J Surg, 2010. **34**(4): p. 658-68.
 309. Kenny, D. and Z.M. Hijazi, *Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood*. Cardiol J, 2011. **18**(5): p. 487-95.
 310. Little R.J; Rubin D.B, *Statistical analysis with missing data*. 2nd ed. 2002: John Wiley and sons.
 311. Di Felice, V. and G. Zummo, *Tetralogy of fallot as a model to study cardiac progenitor cell migration and differentiation during heart development*. Trends Cardiovasc Med, 2009. **19**(4): p. 130-5.
 312. O'Brien, J.E., Jr., *et al.*, *Noncoding RNA expression in myocardium from infants with tetralogy of Fallot*. Circ Cardiovasc Genet, 2012. **5**(3): p. 279-86.
 313. Bajolle, F., *et al.*, *Rotation of the myocardial wall of the outflow tract is implicated in the normal positioning of the great arteries*. Circ Res, 2006. **98**(3): p. 421-8.

314. Weber, M.A. and N.J. Sebire, *Genetics and developmental pathology of twinning*. Semin Fetal Neonatal Med, 2010. **15**(6): p. 313-8.
315. AlRais, F., V.A. Feldstein, D. Srivastava, K. Gosnell, and A.J. Moon-Grady, *Monochorionic twins discordant for congenital heart disease: a referral center's experience and possible pathophysiologic mechanisms*. Prenat Diagn, 2011. **31**(10): p. 978-84.
316. Bahtiyar, M.O., A.T. Dulay, B.P. Weeks, A.H. Friedman, and J.A. Copel, *Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review*. J Ultrasound Med, 2007. **26**(11): p. 1491-8.
317. Campbell, K.H., J.A. Copel, and M. Ozan Bahtiyar, *Congenital heart defects in twin gestations*. Minerva Ginecol, 2009. **61**(3): p. 239-44.
318. Herskind, A.M., D. Almind Pedersen, and K. Christensen, *Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins*. Circulation, 2013. **128**(11): p. 1182-8.
319. Kuwata, T., et al., *The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology*. Twin Res, 2004. **7**(3): p. 223-7.
320. Pinborg, A., A. Loft, S. Rasmussen, and A. Nyboe Andersen, *Hospital care utilization of IVF/ICSI twins followed until 2-7 years of age: a controlled Danish national cohort study*. Hum Reprod, 2004. **19**(11): p. 2529-36.
321. Pinborg, A., et al., *Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study*. Bmj, 2004. **329**(7461): p. 311.
322. Tararbit, K., et al., *The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation*. Hum Reprod, 2013. **28**(2): p. 367-74.
323. VanderWeele, T.J., S.L. Mumford, and E.F. Schisterman, *Conditioning on intermediates in perinatal epidemiology*. Epidemiology, 2012. **23**(1): p. 1-9.
324. Newman, S.C., *Commonalities in the classical, collapsibility and counterfactual concepts of confounding*. J Clin Epidemiol, 2004. **57**(4): p. 325-9.
325. Greenland, S. and B. Brumback, *An overview of relations among causal modelling*

- methods*. Int J Epidemiol, 2002. **31**(5): p. 1030-7.
326. Greenland, S. and H. Morgenstern, *Confounding in health research*. Annu Rev Public Health, 2001. **22**: p. 189-212.
 327. Maldonado, G. and S. Greenland, *Estimating causal effects*. Int J Epidemiol, 2002. **31**(2): p. 422-9.
 328. Parascandola, M. and D.L. Weed, *Causation in epidemiology*. J Epidemiol Community Health, 2001. **55**(12): p. 905-12.
 329. Pearl, J., *The causal mediation formula--a guide to the assessment of pathways and mechanisms*. Prev Sci, 2012. **13**(4): p. 426-36.
 330. Hafeman, D.M. and S. Schwartz, *Opening the Black Box: a motivation for the assessment of mediation*. Int J Epidemiol, 2009. **38**(3): p. 838-45.
 331. Buis, M.L., *Direct and indirect effects in a logit model*. The Stata Journal, 2010. **10**(Number 1): p. 11-29.
 332. Lange, T., S. Vansteelandt, and M. Bekaert, *A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects*. Am J Epidemiol, 2012. **176**(3): p. 190-5.
 333. MacKinnon, D.P., C.M. Lockwood, C.H. Brown, W. Wang, and J.M. Hoffman, *The intermediate endpoint effect in logistic and probit regression*. Clin Trials, 2007. **4**(5): p. 499-513.
 334. Richiardi, L., R. Bellocco, and D. Zugna, *Mediation analysis in epidemiology: methods, interpretation and bias*. Int J Epidemiol, 2013. **42**(5): p. 1511-9.
 335. Erikson, R., J.H. Goldthorpe, M. Jackson, M. Yaish, and D.R. Cox, *On class differentials in educational attainment*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(27): p. 9730-3.
 336. Pearl, J., *Direct and indirect effects*, in *Proceedings of the Seventeenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence*. 2001. p. 411-20.
 337. Pearl, J., *Interpretable conditions for identifying direct and indirect effects*. 2012.
 338. VanderWeele, T.J., *A three-way decomposition of a total effect into direct, indirect, and interactive effects*. Epidemiology, 2013. **24**(2): p. 224-32.
 339. Vansteelandt, S., *Estimating direct effects in cohort and case-control studies*. Epidemiology,

2009. **20**(6): p. 851-60.

340. Vansteelandt, S. and T.J. Vanderweele, *Natural direct and indirect effects on the exposed: effect decomposition under weaker assumptions*. Biometrics, 2012. **68**(4): p. 1019-27.
341. Jauniaux, E., I. Ben-Ami, and R. Maymon, *Do assisted-reproduction twin pregnancies require additional antenatal care?* Reprod Biomed Online, 2013. **26**(2): p. 107-19.
342. van Oppenraaij, R.H., et al., *Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review*. Hum Reprod Update, 2009. **15**(4): p. 409-21.
343. Peiris, V., et al., *Association of socioeconomic position and medical insurance with fetal diagnosis of critical congenital heart disease*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2009. **2**(4): p. 354-60.
344. Garne, E., B. Khoshnood, M. Loane, P. Boyd, and H. Dolk, *Termination of pregnancy for fetal anomaly after 23 weeks of gestation: a European register-based study*. Bjog, 2010. **117**(6): p. 660-6.
345. Chenni, N., et al., *Fetal heart disease and interruption of pregnancy: factors influencing the parental decision-making process*. Prenat Diagn, 2012. **32**(2): p. 168-72.
346. Hilton-Kamm, D., R.K. Chang, and M. Sklansky, *Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome: impact of counseling patterns on parental perceptions and decisions regarding termination of pregnancy*. Pediatr Cardiol, 2012. **33**(8): p. 1402-10.
347. Menahem, S. and L. Gillam, *Fetal diagnosis - obligations of the clinician. Case studies in the prenatal diagnosis of major heart abnormality*. Fetal Diagn Ther, 2007. **22**(3): p. 233-7.
348. Menahem, S. and J. Grimwade, *Pregnancy termination following prenatal diagnosis of serious heart disease in the fetus*. Early Hum Dev, 2003. **73**(1-2): p. 71-8.
349. Rempel, G.R., L.M. Cender, M.J. Lynam, G.G. Sandor, and D. Farquharson, *Parents' perspectives on decision making after antenatal diagnosis of congenital heart disease*. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2004. **33**(1): p. 64-70.
350. Gjerris, A.C., A. Loft, A. Pinborg, M. Christiansen, and A. Tabor, *Prenatal testing among women pregnant after assisted reproductive techniques in Denmark 1995-2000: a national cohort study*. Hum Reprod, 2008. **23**(7): p. 1545-52.

351. National institute for health and care excellence, *Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman*. 2008: p. <http://guidance.nice.org.uk/CG62>.
352. Elimian, A., et al., *The influence of IVF, multiple gestation and miscarriage on the acceptance of genetic amniocentesis*. Prenat Diagn, 2003. **23**(6): p. 501-3.
353. Tararbit, K., et al., *Clinical and socioeconomic predictors of pregnancy termination for fetuses with congenital heart defects: a population-based evaluation*. Prenat Diagn, 2013. **33**(2): p. 179-86.
354. Goldenberg, R.L., J.F. Culhane, J.D. Iams, and R. Romero, *Epidemiology and causes of preterm birth*. Lancet, 2008. **371**(9606): p. 75-84.
355. Tararbit, K., et al., *Assessing the role of multiple pregnancies in the association between tetralogy of Fallot and assisted reproductive techniques: a path-analysis approach*. Orphanet J Rare Dis, 2014. **9**(1): p. 27.
356. Wilson, P.D., C.A. Loffredo, A. Correa-Villasenor, and C. Ferencz, *Attributable fraction for cardiac malformations*. Am J Epidemiol, 1998. **148**(5): p. 414-23.

Annexes

Annexe A I-1. Catégories de CC définies selon des critères anatomiques et cliniques.

	Catégories	CC	CIM 9	CIM 10
1	Anomalies de position du cœur	<i>syndrome d'hétérotaxie/isomérisme des auricules cardiaques/situs inversus</i>	759.30	Q206/Q893
2	Malformations des voies d'éjection et des connexions ventriculo-artérielles	<i>transposition des gros vaisseaux (complète)</i>	745.10/745.19	Q203
		malpositions vasculaires		
		<i>ventricule droit à double issue</i>	745.11	Q201
		<i>ventricule gauche à double issue</i>	745.18	Q202
		CC issues de la crête neurale cardiaque		
		<i>tronc artériel commun</i>	745.00	Q200
		<i>tétralogie de Fallot</i>	745.2/746.84	Q213
		<i>communication aorto-pulmonaire</i>	745.01	Q214
		<i>atrésie de la valve pulmonaire avec communication inter-ventriculaire</i>	747.31	Q220+Q210
		<i>atrésie de l'artère pulmonaire</i>	747.30	Q255
		<i>arche aortique interrompue/atrésie aortique</i>	747.20	Q252
		<i>aorte à cheval</i>	747.26	Q2542
		anomalies de la valve aortique et des voies d'éjection gauches		
		<i>sténose de la valve aortique</i>	746.3	Q230
		<i>insuffisance de la valve aortique</i>	746.4	Q231
		anomalies de la valve pulmonaire et des voies d'éjection droites		
		<i>atrésie de la valve pulmonaire</i>	746.00	Q220
		<i>sténose de la valve pulmonaire</i>	746.01	Q221
		<i>insuffisance de la valve pulmonaire</i>	746.02	Q222
		<i>autres anomalies de la valve pulmonaire</i>	746.08/746.09	Q223
		<i>sténose de l'infundibulum pulmonaire</i>	746.83	Q243
		<i>autres anomalies des gros vaisseaux</i>	pas de code	Q258/Q259
3	Malformations des valves auriculo-ventriculaires et des connexions auriculo-ventriculaires	anomalies de la valve tricuspide		
		<i>atrésie/sténose de la valve tricuspide</i>	746.1	Q224
		<i>maladie d'Ebstein</i>	746.2	Q225
		<i>autres anomalies de la valve tricuspide</i>	pas de code	Q228
		<i>anomalies non spécifiées de la valve tricuspide</i>	pas de code	Q229
		anomalies de la valve mitrale		
		<i>sténose de la valve mitrale</i>	746.5	Q232
		<i>insuffisance de la valve mitrale</i>	746.6	Q233
		<i>anomalies non spécifiées de la valve mitrale</i>	pas de code	Q239
		<i>oreillette commune/cor trilobulaire biventriculaire</i>	745.61	Q2115
		<i>communications auriculo-ventriculaires</i>	745.60/745.62/ 745.63/ 745.68/745.69	Q212
4	CC fonctionnellement univentriculaires	<i>ventricule à double entrée</i>	745.3	Q204
		<i>syndrome d'hypoplasie du cœur gauche</i>	746.7	Q234
		ventricule droit hypoplasique		
		<i>syndrome d'hypoplasie du cœur droit</i>	745.3	Q226
		<i>cor bilobulaire</i>	745.70	Q208

Annexe A I-1 (suite).			CIM 9	CIM 10
5	Anomalies des grandes artères	anomalies de l'aorte ascendante		
		<i>hypoplasie de l'aorte ascendante</i>	747.21	Q2540
		<i>sténose aortique supravalvulaire</i>	747.22	Q253
		<i>anévrisme ou dilatation aortique</i>	747.27	Q2545
		<i>anévrisme du sinus de Valsalva</i>	747.24	Q2543
		<i>autres anomalies de l'aorte</i>	747.28/747.29	pas de code
		<i>coarctation de l'aorte</i>	747.1	Q251
		<i>anomalies de la crosse aortique</i>	747.23/747.25	Q2541/Q2544
		anomalies de l'artère pulmonaire		
		<i>sténose de l'artère pulmonaire</i>	747.32	Q256
		<i>autres anomalies de l'artère pulmonaire</i>	747.33/747.34/747.38/ 747.39	Q257
6	Anomalies des vaisseaux coronaires	<i>anomalies des vaisseaux coronaires</i>	pas de code	Q245
7	Communications inter-ventriculaires	<i>communications inter-ventriculaires</i>	745.4	Q210
8	Anomalies des oreillettes et communications inter-auriculaires	<i>cor triatrium</i>	746.82	Q242
		<i>communications inter-auriculaires</i>	745.5	Q2110/Q2112/ Q2113/Q2114/Q2118
9	Anomalies des connexions veineuses	anomalies des connexions veineuses systémiques		
		<i>persistance de la veine cave supérieure gauche</i>	747.41	Q261
		<i>autres anomalies des grandes veines</i>	747.40/747.44/747.45/ 747.48/ 747.49	Q260/Q265/Q266/Q268/ Q269
		anomalies des connexions veineuses pulmonaires		
		<i>retour veineux pulmonaire anormal total</i>	747.42	Q262
		<i>retour veineux pulmonaire anormal partiel</i>	747.43	Q263
		<i>anomalies non spécifiées des connexions veineuses pulmonaires</i>		Q264
10	Connexions auriculo-ventriculaires discordantes	<i>connexions auriculo-ventriculaires discordantes</i>	745.12	Q205
		<i>anomalies non spécifiées des cavités et orifices cardiaques</i>		Q209
11	Transposition des gros vaisseaux, syndrome d'hétérotaxie et connexions auriculo-ventriculaires discordantes		746.80/746.81/759.30/ 745.10/745.19	Q206/Q203/Q205/Q209
12	CC issues de la crête neurale cardiaque et ventricule droit à double issue		745.00/745.2/746.84/ 745.01/747.31/747.30/ 747.20/ 747.26/ 745.11	Q200/Q213/Q214/ Q220+Q210/Q252/Q255/ Q2542/Q201
13	Communications auriculo-ventriculaires isolées		745.60/745.62/745.63/ 745.68/745.69	Q212

Annexe A I-2. Analyses de l'association entre l'AMP et les CC restreintes aux singletons.

	AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté†	IC 95%
Ensemble des CC	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,1	0,8-1,5	1,1	0,8-1,5
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,9	0,6-1,4	1,0	0,7-1,5
	FIV	1,4	0,8-2,4	1,2	0,7-2,1
	ICSI	1,4	0,6-3,2	1,2	0,5-2,7
	FIV + ICSI	1,4	0,9-2,2	1,2	0,8-1,9
CC sans anomalies chromosomiques associées	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,1	0,8-1,5	1,2	0,9-1,6
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,0	0,7-1,4	1,1	0,7-1,6
	FIV	1,4	0,8-2,4	1,3	0,7-2,3
	ICSI	1,5	0,6-3,4	1,3	0,5-3,0
	FIV + ICSI	1,4	0,9-2,2	1,3	0,8-2,1
CC sans anomalies chromosomiques associées excluant les CIV isolées	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.
	Toutes méthodes confondues	1,1	0,8-1,5	1,2	0,8-1,6
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,8	0,6-1,3	1,0	0,7-1,6
	FIV	1,4	0,8-2,5	1,5	0,8-2,7
	ICSI	1,4	0,6-3,4	1,2	0,5-3,1
	FIV + ICSI	1,4	0,9-2,3	1,4	0,8-2,3

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec une CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie et luxation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG); la méthode des polynômes fractionnaires été utilisée pour l'ajustement sur l'âge maternel.

Annexe A II-1. Comparaison des cas de HLHS et des témoins.

caractéristiques		HLHS		témoins		p
		n	% [§]	n	% [§]	
Mère	Age (année)					
	moyenne (DS)	30,6 (5,3)		30,4 (5,2)		0,376
	médiane (25°p-75°p)	31 (27 - 34)		30 (27 - 34)		
	<20	5	1,4	57	1,4	0,843
	20 - 29	147	42,2	1 796	43,5	
	30 - 34	120	34,5	1 391	33,7	
	35 - 39	55	15,8	686	16,6	
	≥ 40	21	6,0	196	4,8	
	manquant	2	0,6	23	0,6	
	Origine géographique					
	France	192	55,3	2 353	57,9	0,123
	Afrique du Nord	49	14,1	413	10,2	
	Afrique Subsaharienne	41	11,8	545	13,4	
	Autre	65	18,7	753	18,5	
	manquant	3	0,9	85	2,1	
	Profession					
	sans	96	32,4	1 070	26,6	0,003
	cadre	69	23,3	954	23,7	
	intermédiaire	58	19,6	837	20,8	
	employé / fonctionnaire	39	13,2	843	21,0	
	Autre	34	11,5	315	7,8	
	manquant	54	15,4	130	3,1	
Père	Age (année)					
	moyenne (DS)	33,9 (6,6)		33,8 (6,6)		0,975
	médiane (25°p-75°p)	33 (29 - 37)		33 (29 - 38)		
	<20	1	0,4	6	0,2	0,942
	20 - 29	64	25,8	876	25,9	
	30 - 34	84	33,9	1 175	34,8	
	35 - 39	55	22,2	716	21,2	
	≥ 40	44	17,7	604	17,9	
	manquant	102	29,1	772	18,6	
	Origine géographique					
	France	174	55,4	2 265	58,5	0,151
	Afrique du Nord	45	14,3	397	10,3	
	Afrique Subsaharienne	39	12,4	523	13,5	
	Autre	56	17,8	684	17,7	
	manquant	36	10,3	280	6,8	
	Profession					
	sans	16	6,1	279	7,5	0,403
	cadre	97	37,2	1 425	38,2	
	intermédiaire	38	14,6	556	14,9	
	employé / fonctionnaire	27	10,3	472	12,7	
	Autre	83	31,8	998	26,8	
	manquant	89	25,4	419	10,1	
Grossesse	Multiplicité					
	singletons	288	98,0	2 671	96,2	0,254
	jumeaux	6	2,0	99	3,6	
	triplés	0	0,0	8	0,3	
	Issue					
	mort-nés	11	3,1	7	0,2	<0,001
AMP	nés vivants	98	28,0	4 132	99,6	
	IMG	241	68,9	10	0,2	
	Sans	335	96,8	3 868	96,5	0,279
	Inducteurs de l'ovulation seuls	5	1,5	76	1,9	
	FIV	3	0,9	53	1,3	
	ICSI	3	0,9	12	0,3	
	manquant *	4	1,1	140	3,4	

* % de données manquantes calculés avec le nombre total de cas ou de témoins comme dénominateur.
 § % calculés sur le nombre de cas ou de témoins sans données manquantes comme dénominateur.

Annexe A II-2. Comparaison des caractéristiques des cas de TGA et des témoins.

	caractéristiques	TGA		témoins		p
		n	% [§]	n	% [§]	
Mère	Age (année)					
	moyenne (DS)	31,0 (5,2)		30,4 (5,2)		0,112
	médiane (25°p-75°p)	31 (27 - 35)		30 (27 - 34)		
	<20	3	0,7	57	1,4	
	20 - 29	161	38,1	1 796	43,5	
	30 - 34	149	35,2	1 391	33,7	0,059
	35 - 39	90	21,3	686	16,6	
	≥ 40	20	4,7	196	4,8	
	manquant	5	1,2	23	0,6	
	Origine géographique					
	France	248	59,3	2 353	57,9	
	Afrique du Nord	65	15,6	413	10,2	
	Afrique Subsaharienne	25	6,0	545	13,4	<0,001
	Autre	80	19,1	753	18,5	
	manquant	10	2,3	85	2,1	
	Profession					
	sans	103	26,1	1 070	26,6	
	cadre	95	24,1	954	23,7	
	intermédiaire	72	18,2	837	20,8	0,096
	employé / fonctionnaire	79	20,0	843	21,0	
	Autre	46	11,7	315	7,8	
	manquant	33	7,7	130	3,1	
Père	Age (année)					
	moyenne (DS)	34,2 (6,7)		33,8 (6,6)		0,348
	médiane (25°p-75°p)	33 (30 - 38)		33 (29 - 38)		
	<20	1	0,3	6	0,2	
	20 - 29	70	21,1	876	25,9	
	30 - 34	127	38,3	1 175	34,8	0,334
	35 - 39	69	20,8	716	21,2	
	≥ 40	65	19,6	604	17,9	
	manquant	96	22,4	772	18,6	
	Origine géographique					
	France	227	58,8	2 265	58,5	
	Afrique du Nord	66	17,1	397	10,3	
	Afrique Subsaharienne	27	7,0	523	13,5	<0,001
	Autre	66	17,1	684	17,7	
	manquant	42	9,8	280	6,8	
	Profession					
	sans	22	6,2	279	7,5	
	cadre	129	36,1	1 425	38,2	
	intermédiaire	64	17,9	556	14,9	0,096
	employé / fonctionnaire	33	9,2	472	12,7	
	Autre	109	30,5	998	26,8	
	manquant	71	16,6	419	10,1	
Grossesse	Multiplicité					
	singletons	360	96,0	2 671	96,2	
	jumeaux	15	4,0	99	3,6	0,534
	triplés	0	0,0	8	0,3	
	Issue					
	mort-nés	9	2,1	7	0,2	
	nés vivants	348	81,3	4 132	99,6	<0,001
	IMG	71	16,6	10	0,2	
AMP	Sans	408	97,1	3 868	96,5	
	Inducteurs de l'ovulation seuls	5	1,2	76	1,9	
	FIV	7	1,7	53	1,3	0,450
	ICSI	0	0,0	12	0,3	
	manquant *	8	1,9	140	3,4	

* % de données manquantes calculés avec le nombre total de cas ou de témoins comme dénominateur.
 § % calculés sur le nombre de cas ou de témoins sans données manquantes comme dénominateur.

Annexe A II-3. Comparaison des caractéristiques des cas de TOF et des témoins.

caractéristiques	TOF		témoins		p
	n	% [§]	n	% [§]	
Mère					
Age (année)					
moyenne (DS)	31,6 (5,5)		30,4 (5,2)		<0,001
médiane (25°p-75°p)	31 (28 - 36)		30 (27 - 34)		
<20	3	0,8	57	1,4	0,001
20 - 29	141	36,6	1 796	43,5	
30 - 34	123	32,0	1 391	33,7	
35 - 39	88	22,7	686	16,6	
≥ 40	30	7,8	196	4,8	
manquant	4	1,0	23	0,6	
Origine géographique					
France	189	49,5	2 353	57,9	<0,001
Afrique du Nord	68	17,8	413	10,2	
Afrique Subsaharienne	38	10,0	545	13,4	
Autre	87	22,8	753	18,5	
manquant	7	1,8	85	2,1	
Profession					
sans	108	30,9	1 070	26,6	0,083
cadre	80	22,9	954	23,7	
intermédiaire	60	17,1	837	20,8	
employé / fonctionnaire	65	18,6	843	21,0	
Autre	37	10,6	315	7,8	
manquant	39	10,0	130	3,1	
Père					
Age (année)					
moyenne (DS)	35,0 (6,6)		33,8 (6,6)		0,006
médiane (25°p-75°p)	34 (30 - 39)		33 (29 - 38)		
<20	1	0,3	6	0,2	0,013
20 - 29	56	19,2	876	25,9	
30 - 34	92	31,5	1 175	34,8	
35 - 39	76	26,0	716	21,2	
≥ 40	67	23,0	604	17,9	
manquant	97	24,9	772	18,6	
Origine géographique					
France	170	48,6	2 265	58,5	<0,001
Afrique du Nord	63	18,0	397	10,3	
Afrique Subsaharienne	39	11,1	523	13,5	
Autre	78	22,3	684	17,7	
manquant	39	10,0	280	6,8	
Profession					
sans	24	8,0	279	7,5	0,012
cadre	100	33,1	1 425	38,2	
intermédiaire	44	14,6	556	14,9	
employé / fonctionnaire	27	8,9	472	12,7	
Autre	107	35,4	998	26,8	
manquant	87	22,4	419	10,1	
Grossesse					
Multiplicité					
singletons	320	93,3	2 671	96,2	0,036
jumeaux	22	6,4	99	3,6	
triplés	1	0,3	8	0,3	
Issue					
mort-nés	18	4,6	7	0,2	<0,001
nés vivants	257	66,1	4 132	99,6	
IMG	114	29,3	10	0,2	
AMP					
Sans	354	93,2	3 868	96,5	0,001
Inducteurs de l'ovulation seuls	11	2,9	76	1,9	
FIV	10	2,6	53	1,3	
ICSI	5	1,3	12	0,3	
manquant *	9	2,3	140	3,4	

* % de données manquantes calculés avec le nombre total de cas ou de témoins comme dénominateur.

§ % calculés sur le nombre de cas ou de témoins sans données manquantes comme dénominateur.

Annexe A II-4. Comparaison des caractéristiques des cas de CoA et des témoins.

	caractéristiques	CoA		témoins		p
		n	% [§]	n	% [§]	
Mère	Age (année)					
	moyenne (DS)	30,3 (5,7)		30,4 (5,2)		0,888
	médiane (25°p-75°p)	30 (27 - 34)		30 (27 - 34)		
	<20	7	2,0	57	1,4	
	20 - 29	161	44,9	1 796	43,5	
	30 - 34	106	29,5	1 391	33,7	0,101
	35 - 39	58	16,2	686	16,6	
	≥ 40	27	7,5	196	4,8	
	manquant	2	0,6	23	0,6	
	Origine géographique					
	France	197	55,0	2 353	57,9	
	Afrique du Nord	47	13,1	413	10,2	0,151
	Afrique Subsaharienne	40	11,2	545	13,4	
	Autre	74	20,7	753	18,5	
	manquant	3	0,8	85	2,1	
	Profession					
	sans	95	28,4	1 070	26,6	
	cadre	74	22,1	954	23,7	
	intermédiaire	56	16,7	837	20,8	<0,001
	employé / fonctionnaire	60	17,9	843	21,0	
	Autre	50	14,9	315	7,8	
	manquant	26	7,2	130	3,1	
Père	Age (année)					
	moyenne (DS)	34,3 (7,1)		33,8 (6,6)		0,298
	médiane (25°p-75°p)	33 (29 - 38)		33 (29 - 38)		
	<20	1	0,4	6	0,2	
	20 - 29	68	24,9	876	25,9	
	30 - 34	93	34,1	1 175	34,8	0,789
	35 - 39	55	20,2	716	21,2	
	≥ 40	56	20,5	604	17,9	
	manquant	88	24,4	772	18,6	
	Origine géographique					
	France	174	52,9	2 265	58,5	
	Afrique du Nord	46	14,0	397	10,3	0,037
	Afrique Subsaharienne	39	11,9	523	13,5	
	Autre	70	21,3	684	17,7	
	manquant	32	8,9	280	6,8	
	Profession					
	sans	25	8,3	279	7,5	
	cadre	96	31,8	1 425	38,2	
	intermédiaire	43	14,2	556	14,9	0,111
	employé / fonctionnaire	38	12,6	472	12,7	
	Autre	100	33,1	998	26,8	
	manquant	59	16,3	419	10,1	
Grossesse	Multiplicité					
	singletons	302	95,6	2 671	96,2	
	jumeaux	12	3,8	99	3,6	0,578
	triplés	2	0,6	8	0,3	
	Issue					
	mort-nés	5	1,4	7	0,2	
	nés vivants	323	89,5	4 132	99,6	<0,001
AMP	IMG	33	9,1	10	0,2	
	Sans	342	96,4	3 868	96,5	
	Inducteurs de l'ovulation seuls	5	1,4	76	1,9	
	FIV	5	1,4	53	1,3	0,354
	ICSI	3	0,8	12	0,3	
	manquant *	5	1,4	140	3,4	

* % de données manquantes calculés avec le nombre total de cas ou de témoins comme dénominateur.
 § % calculés sur le nombre de cas ou de témoins sans données manquantes comme dénominateur.

Annexe A II-5. Analyses de l'association entre AMP (toutes méthodes confondues) et quatre CC spécifiques : modèles incluant un ajustement sur l'âge paternel imputé.

	CC	AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté 1†	IC 95%	OR* ajusté 2§	IC 95%
Ensemble des cas	Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	0,8	0,4 - 1,5	0,8	0,4 - 1,8	0,8	0,4 - 1,7
	Transposition des gros vaisseaux	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	0,8	0,4 - 1,4	0,7	0,4 - 1,4	0,7	0,4 - 1,4
	Tétralogie de Fallot	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	1,9	1,3 - 3,0	2,4	1,5 - 3,7	2,4	1,5 - 3,7
	Coarctation de l'aorte	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	0,9	0,5 - 1,7	1,1	0,6 - 2,0	1,1	0,6 - 2,0
Cas sans anomalies chromosomiques associées	Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	0,7	0,4 - 1,5	0,8	0,3 - 1,7	0,7	0,3 - 1,7
	Transposition des gros vaisseaux	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	0,8	0,4 - 1,4	0,7	0,4 - 1,4	0,7	0,4 - 1,4
	Tétralogie de Fallot	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	2,2	1,4 - 3,4	2,6	1,6 - 4,2	2,6	1,6 - 4,2
	Coarctation de l'aorte	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
		Toutes méthodes confondues	1,1	0,6 - 1,9	1,2	0,6 - 2,2	1,2	0,6 - 2,2

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec l'une des quatre CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie, luxation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG).

§ Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession), l'année de naissance (ou d'IMG) et l'âge paternel imputé ; les données manquantes pour l'âge paternel ont été imputées en utilisant l'exposition à l'AMP, l'âge maternel, le statut cas/témoin, l'année de naissance (ou d'IMG).

Annexe A II-6. Analyses de l'association entre les différentes méthodes d'AMP et les quatre CC spécifiques : modèles incluant l'ajustement sur l'âge paternel imputé.

CC	AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté 1†	IC 95%	OR* ajusté 2§	IC 95%
Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,7	0,3 - 1,9	0,9	0,3 - 2,5	0,9	0,3 - 2,4
	FIV	0,6	0,2 - 2,0	0,5	0,1 - 2,3	0,5	0,1 - 2,3
	ICSI	1,8	0,4 - 7,9	1,6	0,3 - 7,2	1,6	0,3 - 7,2
	FIV + ICSI	0,8	0,3 - 2,1	0,8	0,3 - 2,3	0,8	0,3 - 2,3
Transposition des gros vaisseaux	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,6	0,2 - 1,5	0,6	0,2 - 1,7	0,6	0,2 - 1,7
	FIV	1,2	0,5 - 2,6	1,0	0,4 - 2,5	1,0	0,4 - 2,5
	ICSI	/	/	/	/	/	/
	FIV + ICSI	/	/	/	/	/	/
Tétralogie de Fallot	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,5	0,8 - 2,9	2,5	1,3 - 4,8	2,5	1,3 - 4,8
	FIV	2,0	1,0 - 3,9	2,0	1,0 - 4,2	2,0	1,0 - 4,2
	ICSI	4,1	1,5 - 11,6	3,0	1,0 - 8,9	3,0	1,0 - 8,9
	FIV + ICSI	2,4	1,3 - 4,2	2,3	1,2 - 4,2	2,3	1,2 - 4,2
Coarctation de l'aorte	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,7	0,3 - 1,7	1,0	0,4 - 2,6	1,0	0,4 - 2,6
	FIV	1,0	0,4 - 2,4	1,1	0,4 - 2,9	1,1	0,4 - 2,9
	ICSI	2,4	0,7 - 8,5	1,2	0,2 - 5,6	1,2	0,2 - 5,6
	FIV + ICSI	1,2	0,6 - 2,6	1,1	0,5 - 2,6	1,1	0,5 - 2,5

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec l'une des quatre CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie, luxation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG).

§ Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession), l'année de naissance (ou d'IMG) et l'âge paternel imputé ; les données manquantes pour l'âge paternel ont été imputées en utilisant l'exposition à l'AMP, l'âge maternel, le statut cas/témoin, l'année de naissance (ou d'IMG).

Annexe A II-7. Analyses de l'association entre les différentes méthodes d'AMP et les quatre CC spécifiques sans anomalies chromosomiques associées : modèles incluant l'ajustement sur l'âge paternel imputé.

CC	AMP	OR* non ajusté	IC 95%	OR* ajusté 1†	IC 95%	OR* ajusté 2§	IC 95%
Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,7	0,3 - 1,9	0,8	0,2 - 2,5	0,8	0,2 - 2,5
	FIV	0,5	0,1 - 2,0	0,3	0,0 - 2,4	0,3	0,0 - 2,4
	ICSI	2,1	0,5 - 9,2	1,8	0,4 - 8,4	1,8	0,4 - 8,4
	FIV + ICSI	0,8	0,3 - 2,2	0,7	0,2 - 2,3	0,7	0,2 - 2,3
Transposition des gros vaisseaux	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,6	0,2 - 1,5	0,6	0,2 - 1,8	0,6	0,2 - 1,8
	FIV	1,2	0,5 - 2,7	1,1	0,5 - 2,6	1,1	0,5 - 2,6
	ICSI	/	/	/	/	/	/
	FIV + ICSI	/	/	/	/	/	/
Tétralogie de Fallot	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	1,6	0,8 - 3,2	2,3	1,1 - 4,8	2,3	1,1 - 4,8
	FIV	2,2	1,1 - 4,5	2,5	1,2 - 5,2	2,5	1,2 - 5,2
	ICSI	5,2	1,8 - 14,7	3,7	1,3 - 10,9	3,7	1,2 - 10,8
	FIV + ICSI	2,8	1,6 - 5,0	2,8	1,5 - 5,2	2,8	1,5 - 5,2
Coarctation de l'aorte	Sans	1,0	réf.	1,0	réf.	1,0	réf.
	Inducteurs de l'ovulation seuls	0,8	0,3 - 1,9	1,1	0,4 - 2,8	1,1	0,4 - 2,8
	FIV	1,1	0,4 - 2,7	1,3	0,5 - 3,3	1,3	0,5 - 3,3
	ICSI	2,7	0,8 - 9,6	1,3	0,3 - 6,1	1,3	0,3 - 6,1
	FIV + ICSI	1,4	0,7 - 2,9	1,3	0,6 - 2,9	1,3	0,6 - 2,9

*L'odds ratios (OR) représente le risque (odds) d'une naissance (incluant nés vivants, mort-nés et IMG) avec l'une des quatre CC (cas) relatif au risque (odds) d'une naissance avec l'une des malformations témoins (pied-bots, angiomes, anomalies cutanées, polydactylie, syndactylie, luxation congénitale de hanche).

† Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession) et l'année de naissance (ou d'IMG).

§ Ajusté sur les caractéristiques maternelles (âge, origine géographique, profession), l'année de naissance (ou d'IMG) et l'âge paternel imputé ; les données manquantes pour l'âge paternel ont été imputées en utilisant l'exposition à l'AMP, l'âge maternel, le statut cas/témoin, l'année de naissance (ou d'IMG).